(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 637 295**

(51) Int. CI.:

C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.06.2014 PCT/EP2014/061478**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **11.12.2014 WO14195311**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.06.2014 E 14727824 (6)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.05.2017 EP 3004107**

(54) Título: **Compuestos de 6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5h)-ona y su uso como moduladores alostéricos negativos de receptores mGluR2**

(30) Prioridad:

04.06.2013 EP 13170447
27.06.2013 EP 13173939
29.04.2014 EP 14166450

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.10.2017

(73) Titular/es:

JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V. (100.0%)
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse, BE

(72) Inventor/es:

VAN GOOL, MICHIEL, LUC, MARIA;
ALONSO-DE DIEGO, SERGIO-ALVAR;
CID-NÚÑEZ, JOSÉ, MARIA;
DELGADO-GONZÁLEZ, ÓSCAR;
DECORTE, ANNELIES, MARIE, ANTONIUS;
MACDONALD, GREGOR, JAMES;
MEGENS, ANTONIUS, ADRIANUS, HENDRIKUS, PETRUS;
TRABANCO-SUÁREZ, ANDRÉS, AVELINO;
GARCÍA-MOLINA, ARÁNZAZU y
ANDRÉS-GIL, JOSÉ, IGNACIO

(74) Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Compuestos de 6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-4(5*h*)-ona y su uso como moduladores alostéricos negativos de receptores mGluR2

Campo de la invención

La presente invención se refiere a novedosos derivados de 6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona como moduladores alostéricos negativos (NAM) del receptor de glutamato metabotrópico subtipo 2 ("mGluR2"). La invención también está dirigida a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos, a procesos para preparar dichos compuestos y composiciones para prevenir o tratar trastornos en los que está implicado el subtipo mGluR2 de receptores metabotrópicos.

Antecedentes de la invención

El sistema glutamatérgico en el SNC es uno de los sistemas neutrotransmisores que juegan un papel clave en varias funciones cerebrales. Los receptores de glutamato metabotrópicos (mGluR) pertenecen a la familia acoplada a la proteína G, y se han identificado ocho subtipos diferentes a la fecha, que se distribuyen en varias regiones cerebrales (Ferraguti & Shigemoto, Cell & Tissue Research, 326:483-504, 2006). Los mGluR participan en la modulación de la transmisión sináptica y la excitabilidad neuronal en el SNC por unión de glutamato. Esto activa el receptor para acoplarse con pares de señalización intracelular, produciendo eventos celulares (Niswender & Conn, Annual Review of Pharmacology & Toxicology 50:295-322, 2010).

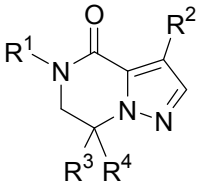
Los mGluR se dividen además en tres subgrupos en base a sus propiedades farmacológicas y estructurales: grupo-I (mGluR1 y mGluR5), grupo-II (mGluR2 y mGluR3) y grupo-III (mGluR4, mGluR6, mGluR7 y mGluR8). Se considera que los ligandos del grupo II, tanto de modulación ortoestérica como alostérica, son potencialmente útiles en el tratamiento de varios trastornos neurológicos, incluida la psicosis, trastornos del humor, enfermedad de Alzheimer y deficiencias cognitivas y de la memoria. Esto es consistente con su localización principal en áreas del cerebro tales como la corteza, el hipocampo y el cuerpo estriado (Ferraguti & Shigemoto, Cell & Tissue Research 326:483-504, 2006). Particularmente, se informa que los antagonistas y moduladores alostéricos negativos tienen potencial para el tratamiento de trastornos del humor y disfunción cognitiva o de la memoria. Esto se basa en hallazgos con antagonistas del receptor del grupo II y moduladores alostéricos negativos evaluados en animales de laboratorio sometidos a un rango de condiciones experimentales que se consideran pertinentes para estos síndromes clínicos (Goeldner et al, Neuropharmacology 64:337-346, 2013). Ensayos clínicos se están desarrollando, por ejemplo, con el antagonista de mGluR2/3 RO4995819 (F. Hoffmann-La Roche Ltd.) en terapia conjunta en pacientes con Trastorno Depresivo Mayor que tienen una respuesta inadecuada al tratamiento actual con antidepresivos (Identificador de ClinicalTrials.gov NCT01457677, recuperado el 19 de febrero de 2014).

El documento WO 2013066736 (Merck Sharp & Dohme Corp.) describe compuestos de carboxamida de quinolina y carbonitrilo de quinolina como NAM de mGluR2. El documento WO2013174822 (Agentes terapéuticos de dominio) describe 4H-pirazolo[1,5-a]quinazolin-5-onas y 4H-pirrolo[1,2-a]quinazolin-5-onas y actividad de NAM de mGluR2 in vitro de las mismas. El documento WO 2014064028 (F. Hoffman-La Roche AG) divulga una selección de moduladores alostéricos negativos de mGlu 2/3 y su uso potencial en el tratamiento de Trastornos del Espectro Autista (TEA).

Los receptores del grupo II principalmente se ubican en las terminales nerviosas presinápticas donde ejercen un bucle de respuesta negativo a la liberación de glutamato en la sinasa (Kelmendi et al, Primary Psychiatry 13:80-86, 2006). La inhibición funcional de estos receptores mediante antagonistas o moduladores alostéricos negativos, por lo tanto, suelta el freno de la liberación de glutamato, resultando en una señalización glutamatérgica mejorada. Se cree que este efecto subyace a los efectos similares a los antidepresivos y procognitivos observados en especies preclínicas con inhibidores del receptor del Grupo II. Además, se ha demostrado que el tratamiento de ratones con antagonistas ortoestéricos del grupo II mejora la señalización por parte de factores de crecimiento tales como el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) (Koike et al, Behavioural Brain Research 238:48-52, 2013). Dado que se ha demostrado que el BDNF y otros factores de crecimiento están críticamente implicados en la mediación de la plasticidad sináptica, es probable que este mecanismo contribuya a las propiedades antidepresivas y procognitivas de estos compuestos. Por lo tanto, se considera que la inhibición de mGluR de la familia receptora del grupo II representa un posible mecanismo terapéutico para trastornos neurológicos, incluida la depresión y la disfunción cognitiva o de la memoria.

Descripción de la invención

La presente invención se dirige a derivados de 6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona de Fórmula (I)

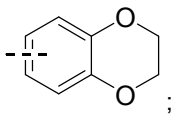


(I)

y formas estereoisoméricas de los mismos,

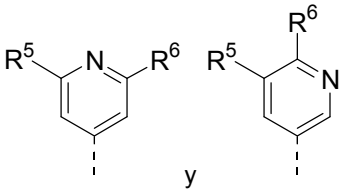
donde

R^1 es fenilo o 2-piridinilo, cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo de halo, alquiloC_{1-4}, mono- o poli-haloalquiloC_{1-4}, -O-alquiloC_{1-4}, -alquilC_{1-4}-O-alquiloC_{1-4}, mono- o poli-haloalquilC_{1-4}oxi, -alquilC_{1-4}-OH, alquilC_{1-4}tio, mono- o poli-haloalquilC_{1-4}tio, ciano, cicloalquiloC_{3-7} opcionalmente sustituido por trifluorometilo y $–SF_5$; o es



;

R^2 se selecciona de



y

en donde R^5 y R^6 se selecciona cada uno independientemente del grupo de hidrógeno, halo, ciano, alquiloC_{1-4}, -alquilC_{1-4}-OH, cicloalquiloC_{3-7}, mono- o poli-haloalquiloC_{1-4}, -alquilC_{1-4}-O-alquiloC_{1-4}, -O-alquiloC_{1-4}, mono- o poli-haloalquilC_{1-4}oxi, 1-acetilazetidin-3-ilo y NR'R";

en donde R' se selecciona de hidrógeno y alquiloC_{1-4};

R" se selecciona de hidrógeno y alquiloC_{1-4}; o

R' y R" junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocíclico seleccionado del grupo de 1-azetidinilo, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 1-piperazinilo y 4-morfolinilo; en donde cada uno de los grupos heterocíclicos puede sustituirse opcionalmente por un sustituyente que se selecciona de halo, hidroxilo, alquiloC_{1-4}, mono- o poli-halo alquiloC_{1-4} y –(CO) alquiloC_{1-4};

R^3 se selecciona de hidrógeno y alquiloC_{1-4};

R^4 se selecciona del grupo de hidrógeno, alquiloC_{1-4}, mono- o poli-haloalquiloC_{1-4}, -alquilC_{1-4}-O-alquiloC_{1-4} y -alquilC_{1-4}-OH;

y los N-óxidos, y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I) y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Adicionalmente, la invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I) para su uso como un medicamento, y a un compuesto de Fórmula (I) para su uso en el tratamiento o la prevención de afecciones o enfermedades del sistema nervioso central que se seleccionan de trastornos del humor; delirio, demencia, trastornos amnésicos y otros trastornos cognitivos; trastornos usualmente diagnosticados por primera vez en la primera infancia, niñez o adolescencia; trastornos relacionados con sustancias; esquizofrenia y otros trastornos psicóticos; trastornos somatoformes; y trastorno del sueño hipersómnico.

La invención también se refiere al uso de un compuesto de Fórmula (I) en combinación con un agente farmacéutico adicional para su uso en el tratamiento o la prevención de afecciones o enfermedades del sistema nervioso central que se seleccionan de trastornos del humor; delirio, demencia, trastornos amnésicos y otros trastornos cognitivos; trastornos usualmente diagnosticados por primera vez en la primera infancia, niñez o adolescencia; trastornos relacionados con sustancias; esquizofrenia y otros trastornos psicóticos; trastornos somatoformes; y trastorno del sueño hipersómnico.

Más aún, la invención se refiere a un proceso para preparar una composición farmacéutica de acuerdo con la invención que se caracteriza por que un portador farmacéuticamente aceptable se mezcla bien con una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I).

La invención también se refiere a un método para tratar o prevenir un trastorno del sistema nervioso central que se selecciona de trastornos del humor; delirio, demencia, trastornos amnésicos y otros trastornos cognitivos; trastornos usualmente diagnosticados por primera vez en la primera infancia, niñez o adolescencia; trastornos relacionados con sustancias; esquizofrenia y otros trastornos psicóticos; trastornos somatoformes; y trastorno del sueño hipersómnico que comprende administrar a un individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I) o una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica de acuerdo con la invención.

La invención también se refiere a un producto que comprende un compuesto de Fórmula (I) y un agente farmacéutico adicional, como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento o la prevención de afecciones o enfermedades del sistema nervioso central que se seleccionan de trastornos del humor; delirio, demencia, trastornos amnésicos y otros trastornos cognitivos; trastornos usualmente diagnosticados por primera vez en la primera infancia, niñez o adolescencia; trastornos relacionados con sustancias; esquizofrenia y otros trastornos psicóticos; trastornos somatoformes; y trastorno del sueño hipersómnico.

Descripción de las figuras

La Figura 1 muestra las distribuciones de frecuencia para la distancia recorrida obtenida en series históricas de ratas testigo pretratadas con disolvente. En la figura 1, **—** corresponde a escopolamina + JNJ 42153605; **- - -** corresponde a escopolamina sola; y **— — —** corresponde a no desafío.

La Figura 2 muestra el efecto de Co. No. 1 (mg/kg vía oral, 4 h antes de la prueba) en los tiempos de exploración de brazo nuevo con respecto al brazo familiar por ratas en ausencia o presencia de PCP (0 (= veh) o 0.75 mg/kg s.c., 0.5 h antes de la prueba) en el laberinto en V. Los datos se informan como Media ± EEM, n = 12/grupo; ANOVA con LSD-post hoc, p con respecto al brazo familiar: *** $p<0.001$, *<0.05.

La Figura 3 muestra la interacción de Co. No. 1 con reserpina en ratas.

Se muestran los efectos en el diámetro de la pupila antes del desafío con reserpina (Fig. 3a) y la reversión de la ptosis inducida por reserpina (Fig. 3b), miosis (Fig. 3c) y sedación (Fig. 3d) medidas 1 h después de administración s.c. (panel izquierdo), 1 h después de la dosis oral (panel del medio) y 4 h después de la dosis oral (panel derecho) administración del Co. No. 1.

La Figura 4 ilustra la colocación del corte de cerebro de hipocampo en un pocillo de un biochip de MEA con 60 × electrodos de punta 3D (puntos negros). Las trazas muestran el potencial registrado en cada electrodo (Fig. 4a) y las trazas de fEPSP capturadas de pulsos apareados separados por 30 ms (Fig. 4b). Le preparación se perfusionó con líquido cefalorraquídeo artificial (ACSF). (3D = tridimensional; fEPSP = potenciales postsinápticos de excitación de campo; MEA = arreglo de microelectrodos; ms = milisegundos).

La Figura 5 muestra cómo el Co. No. 1 restaura el fEPSP deprimido por 1 µM

LY-354740 en el giro dentado de cortes cerebrales de hipocampo de rata.

Figura 5a: La amplitud de fEPSP (% de valor de referencia) se muestra después de la aplicación de LY-354740 (1 µM) con posterior aplicación del Co. No. 1 (10 µM) y luego aplicación del antagonista de mGlu2 LY-341495 y finalmente se realiza un lavado. Al final de los experimentos, se agregaron como testigos el antagonista de AMPA CNQX (6-ciano-7-nitroquinoxalina-2,3-diona, 50 µM) y ácido quinurénico (1 mM) para fEPSP mediado por glutamato en bloque.

Figura 5b: Los mismos experimentos que se muestran en la Figura 5a, pero se presentan los resultados de la PPR. Las barras de error representan el EEM de 17 cortes independientes de 4 ratas SD.

(ACSF = líquido cefalorraquídeo artificial; fEPSP = potencial postsináptico de excitación de campo; PPR = relación de pulsos pareados; EEM = error estándar de la media).

La Figura 6 muestra cómo el Co. No. 1 facilita la potenciación a largo plazo en el giro dentado de cortes cerebrales de hipocampo de rata.

El monitoreo de la respuesta post-sináptica durante 80 min muestra una inducción de LTP después de estimulación theta débil (a los 30 min).

Figura 6a: fEPSP en respuesta al estímulo theta débil bajo condiciones de control (vehículo: círculos abiertos) y después de la aplicación de 10 µM de Co. No. 1 (círculos continuos).

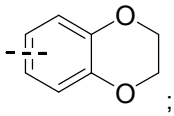
Figura 6b: PTP y LTP bajo condiciones de control y después de la aplicación de 10 µM de Co. No. 1. Las barras de error representan el EEM de 22 cortes independientes de 4 ratas SD.

LTP = potenciación a largo plazo; NAM = modulador alostérico negativo; PTP = potenciación post-theta; EEM = error estándar de la media.

Descripción detallada de la invención

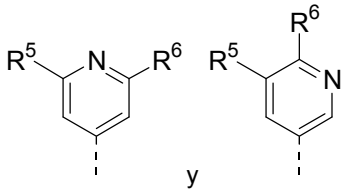
La presente invención se refiere en particular a compuestos de Fórmula (I) tal como se definen en la presente anteriormente, y formas estereoisoméricas de los mismos, en donde

R^1 es fenilo o 2-piridinilo, cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo de halo, alquiloC_{1-4}, mono- o poli-haloalquiloC_{1-4}, -O-alquiloC_{1-4}, -alquilC_{1-4}-O-alquiloC_{1-4}, mono- o poli-haloalquilC_{1-4}oxi, -alquilC_{1-4}-OH, mono- o poli-haloalquilC_{1-4}tio, ciano y $–SF_5$; o es



;

R^2 se selecciona de



y

en donde R^5 y R^6 se seleccionan cada uno independientemente del grupo de hidrógeno, halo, ciano, alquiloC_{1-4}, -alquilC_{1-4}-OH, cicloalquiloC_{3-7}, mono- o poli-haloalquiloC_{1-4}, -alquilC_{1-4}-O-alquiloC_{1-4}, -O-alquiloC_{1-4}, mono- o poli-haloalquilC_{1-4}oxi y NR'R";

en donde R' se selecciona de hidrógeno y alquiloC_{1-4};

R" se selecciona de hidrógeno y alquiloC_{1-4}; o

R' y R" junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocíclico seleccionado del grupo de 1-azetidinilo, 1-pirrolidinilo y 1-piperidinilo; en donde cada uno de los grupos heterocíclicos puede sustituirse opcionalmente por un sustituyente halo;

R^3 se selecciona de hidrógeno y alquiloC_{1-4};

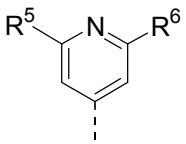
R^4 se selecciona del grupo de hidrógeno, alquiloC_{1-4}, mono- o poli-haloalquiloC_{1-4}, -alquilC_{1-4}-O-alquiloC_{1-4} y -alquilC_{1-4}-OH;

y los N-óxidos, y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización adicional, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) tal como se definen en la presente anteriormente, y formas estereoisoméricas de los mismos, en donde

R^1 es fenilo opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo de halo, alquiloC_{1-4}, mono- o poli-haloalquiloC_{1-4}, -O-alquiloC_{1-4}, -alquilC_{1-4}-O-alquiloC_{1-4}, mono- o poli-haloalquilC_{1-4}oxi, mono- o poli-haloalquilC_{1-4}tio, ciano y $–SF_5$;

o 2-piridinilo opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo de halo, alquiloC_{1-4}, mono- o poli-haloalquiloC_{1-4}, y -O-alquiloC_{1-4};



R^2 es

en donde R^5 y R^6 se seleccionan cada uno independientemente del grupo de hidrógeno, halo, ciano, alquiloC_{1-4}, cicloalquiloC_{3-7}, mono- o poli-halo alquiloC_{1-4}, -O-alquiloC_{1-4}, mono- o poli-haloalquilC_{1-4}oxi y NR'R";

en donde R' se selecciona de hidrógeno y alquiloC$_{1-4}$;

R" se selecciona de hidrógeno y alquiloC$_{1-4}$; o

R' y R" junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocíclico seleccionado del grupo de 1-azetidinilo, 1-pirrolidinilo y 1-piperidinilo; en donde cada uno de los grupos heterocíclicos puede sustituirse opcionalmente por un sustituyente halo;

R^3 se selecciona de hidrógeno y alquiloC$_{1-4}$;

R^4 se selecciona del grupo de alquiloC$_{1-4}$, mono- o poli-haloalquiloC$_{1-4}$, y -alquilC$_{1-4}$-O-alquiloC$_{1-4}$; en particular >CR^3R^4 se selecciona del grupo de >CH(CH_3), >CH(CH_2CH_3), >CH(CH_2F), y >CH(CH_2OCH_3);

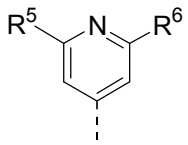
y los N-óxidos, y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización adicional, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) tal como se definen en la presente anteriormente, y formas estereoisoméricas de los mismos, en donde

R^1 es fenilo opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo de halo, alquiloC$_{1-4}$, poli-haloalquiloC$_{1-4}$, -O-alquiloC$_{1-4}$, -alquilC$_{1-4}$-O-alquiloC$_{1-4}$, poli-haloalquilC$_{1-4}$oxi, poli-haloalquilC$_{1-4}$tio, ciano y –SF_5;

o 2-piridinilo opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo de halo, alquiloC$_{1-4}$, mono- o poli-haloalquiloC$_{1-4}$, y

-O-alquiloC$_{1-4}$;

R^2 es 

en donde R^5 y R^6 se seleccionan cada uno independientemente del grupo de hidrógeno, ciano, alquiloC$_{1-4}$, poli-haloalquiloC$_{1-4}$, -O-alquiloC$_{1-4}$ y NR'R";

en donde R' se selecciona de hidrógeno y alquiloC$_{1-4}$;

R" es alquiloC$_{1-4}$; o

R' y R" junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un 1-azetidinilo;

R^3 se selecciona de hidrógeno y alquiloC$_{1-4}$;

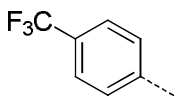
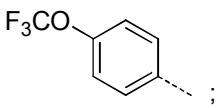
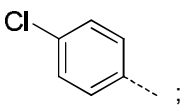
R^4 se selecciona del grupo de alquiloC$_{1-4}$, mono- o poli-haloalquiloC$_{1-4}$, y -alquilC$_{1-4}$-O-alquiloC$_{1-4}$; en particular >CR^3R^4 se selecciona del grupo de >CH(CH_3), >CH(CH_2CH_3), >CH(CH_2F), y >CH(CH_2OCH_3);

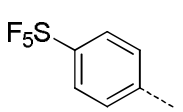
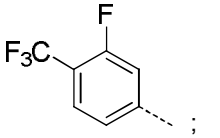
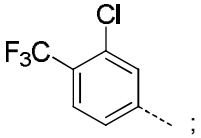
y los N-óxidos, y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

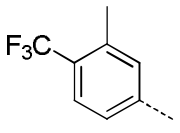
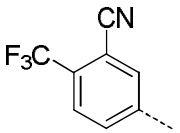
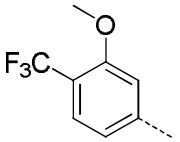
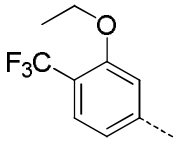
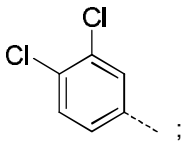
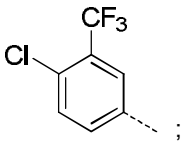
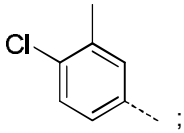
En una realización adicional, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) tal como se definen en la presente anteriormente, y formas estereoisoméricas de los mismos, en donde

R^1 se selecciona de

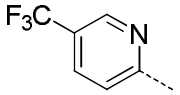
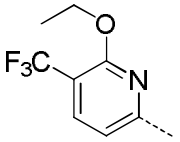
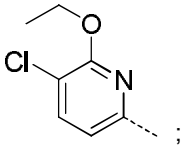
(a) un fenilo sustituido seleccionado del grupo de

 ;  ;  ;

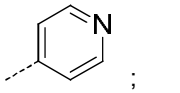
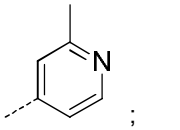
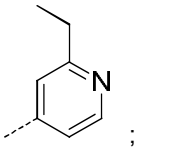
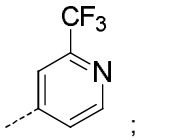
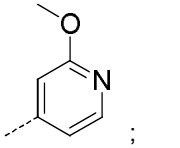
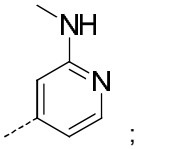
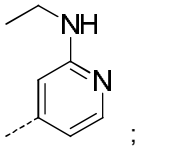
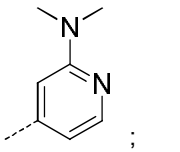
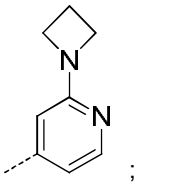
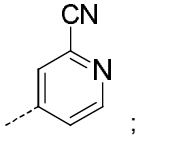
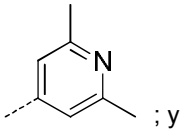
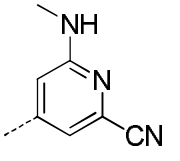
 ;  ;  ;


;

;

;

;

;

; y

; o

(b) un 2-piridinilo sustituido seleccionado del grupo de


;

; y

;

R^2 se selecciona del grupo de


;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

; y

;

R^3 se selecciona de hidrógeno y alquiloC_{1-4};

R^4 se selecciona del grupo de alquiloC_{1-4}, mono- o poli-haloalquiloC_{1-4}, y -alquilC_{1-4}-O-alquiloC_{1-4}; en particular >CR^3R^4 se selecciona del grupo de >$CH(CH_3)$, >$CH(CH_2CH_3)$, >$CH(CH_2F)$, y >$CH(CH_2OCH_3)$;

y los N-óxidos, y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización adicional, la presente invención se refiere a compuestos que se seleccionan del grupo de

(7S)-7-Metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-[3-Etoxi-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-(4-Clorofenil)-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-[3-Metoxi-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-7-Metil-3-piridin-4-il-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-7-Metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-5-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-(3,4-Diclorofenil)-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-[6-Etoxi-5-(trifluorometil)piridin-2-il]-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-7-Metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-5-[4-(pentafluoro-λ^6-sulfanil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-7-Metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-5-[3-metil-4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-3-(2,6-Dimetilpiridin-4-il)-7-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-[3-Cloro-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-[3-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-[4-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

5-[(7S)-7-Metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

(7S)-3-(2-Metoxipiridin-4-il)-7-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-3-(2-Etilpiridin-4-il)-7-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-[3-Cloro-4-(trifluorometil)fenil]-3-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-7-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-(3,4-Diclorofenil)-3-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-7-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-3-[2-(Etilamino)piridin-4-il]-7-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-7-Metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-3-[2-(Dimetilamino)piridin-4-il]-7-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-(5-Cloro-6-etoxipiridin-2-il)-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-7-Metil-3-[2-(metilamino)piridin-4-il]-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-(3,4-Diclorofenil)-3-(2-metoxipiridin-4-il)-7-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-7-Metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-5-{4-[(trifluorometil)sulfanil]fenil}-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

4-{(7S)-7-Metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il}piridina-2-carbonitrilo;

(7S)-5-[3-Cloro-4-(trifluorometil)fenil]-3-(2-metoxipiridin-4-il)-7-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-[3-Cloro-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-3-[2-(metilamino)piridin-4-il]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-3-(2-Azetidin-1-ilpiridin-4-il)-7-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-7-Metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-3-[2-(trifluorometil)piridin-4-il]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

4-{(7S)-5-[3-Cloro-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il}-6-(metilamino)piridina-2-carbonitrilo;

(7S)-3-(2-Metoxipiridin-4-il)-5-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-[3-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-3-[2-(metilamino)piridin-4-il]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona; y

(7S)-7-Metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-5-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

y los N-óxidos, y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización adicional, la presente invención se refiere a compuestos que se seleccionan del grupo de

(7S)-7-Metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona, o una sal clorhidrato, o una sal sulfato, o una sal metanosulfonato, o una sal maleato de la misma;

(7S)-5-[3-Etoxi-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-(4-Clorofenil)-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona o una sal clorhidrato de la misma;

(7S)-5-[3-Metoxi-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona o una sal clorhidrato de la misma;

(7S)-7-Metil-3-piridin-4-il-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-7-Metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-5-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-(3,4-Diclorofenil)-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona o una sal clorhidrato de la misma;

(7S)-5-[6-Etoxi-5-(trifluorometil)piridin-2-il]-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-7-Metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-5-[4-(pentafluoro-λ6-sulfanil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-7-Metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-5-[3-metil-4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona o una sal clorhidrato de la misma;

(7S)-3-(2,6-Dimetilpiridin-4-il)-7-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-[3-Cloro-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-[3-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-[4-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

5-[(7S)-7-Metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il]-2-

(trifluorometil)benzonitrilo;

(7S)-3-(2-Metoxipiridin-4-il)-7-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-3-(2-Etilpiridin-4-il)-7-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-[3-Cloro-4-(trifluorometil)fenil]-3-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-7-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-(3,4-Diclorofenil)-3-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-7-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-3-[2-(Etilamino)piridin-4-il]-7-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-7-Metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-3-[2-(Dimetilamino)piridin-4-il]-7-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-(5-Cloro-6-etoxipiridin-2-il)-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-7-Metil-3-[2-(metilamino)piridin-4-il]-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-(3,4-Diclorofenil)-3-(2-metoxipiridin-4-il)-7-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-7-Metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-5-{4-[(trifluorometil)sulfanil]fenil}-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona o una sal clorhidrato de la misma;

4-{(7S)-7-Metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il}piridina-2-carbonitrilo;

(7S)-5-[3-Cloro-4-(trifluorometil)fenil]-3-(2-metoxipiridin-4-il)-7-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-[3-Cloro-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-3-[2-(metilamino)piridin-4-il]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-3-(2-Azetidin-1-ilpiridin-4-il)-7-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-7-Metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-3-[2-(trifluorometil)piridin-4-il]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

4-{(7S)-5-[3-Cloro-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il}-6-(metilamino)piridina-2-carbonitrilo;

(7S)-3-(2-Metoxipiridin-4-il)-5-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

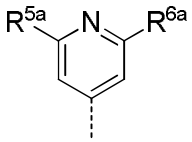
(7S)-5-[3-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-3-[2-(metilamino)piridin-4-il]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona; y

(7S)-7-Metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-5-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona.

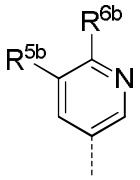
En una realización adicional, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) tal como se definen en la presente anteriormente, y formas estereoisoméricas de los mismos, en donde

R^1 es fenilo, opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo de halo, alquiloC_{1-4}, poli-haloalquiloC_{1-4}, -O -alquiloC_{1-4}, -alquilC_{1-4}-OH y ciano; o

2-piridinilo, sustituido por uno o dos sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo de halo, poli-haloalquiloC_{1-4}, y -O-alquiloC_{1-4}; R^2 es



en donde R^{5a} se selecciona de hidrógeno y alquiloC_{1-4}, y R^{6a} se selecciona del grupo de hidrógeno, alquiloC_{1-4}, -alquilC_{1-4}-O-alquiloC_{1-4}, -O alquiloC_{1-4} y -alquilC_{1-4}-OH; o



en donde uno de R^{5b} y R^{6b} es hidrógeno, y la otra R^{5b} o R^{6b} es alquiloC_{1-4};

R^3 se selecciona de hidrógeno y alquiloC_{1-4};

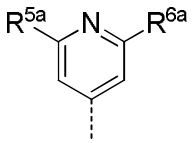
R^4 se selecciona del grupo de hidrógeno, alquiloC_{1-4}, mono- o poli-haloalquiloC_{1-4}, y -alquilC_{1-4}-O-alquiloC_{1-4}; en particular $>CR^3R^4$ se selecciona del grupo de $>CH_2$, $>CH(CH_3)$, $>CH(CH_2CH_3)$, $>CH(CH_2F)$, $>CH(CH_2OCH_3)$ y $>C(CH_3)_2$;

y los N-óxidos, y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

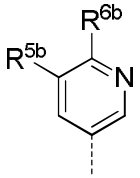
En una realización adicional, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) tal como se definen en la presente anteriormente, y formas estereoisoméricas de los mismos, en donde

R^1 es fenilo, opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo de fluoro, cloro, metilo, CF_3, -O-CH_3, -O-CH_2CH_3, ciano, -$CH(CH_3)$(OH); o

2-piridinilo, sustituido por uno o dos sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo de fluoro, cloro, CF_3, y -O-CH_2CH_3; R^2 es



en donde R^{5a} se selecciona de hidrógeno y metilo y R^{6a} se selecciona del grupo de hidrógeno, metilo, -CH_2-O-CH_3, -O-CH_3, y -CH_2-OH; o



en donde uno de R^{5b} y R^{6b} es hidrógeno, y la otra R^{5b} o R^{6b} es metilo;

R^3 se selecciona de hidrógeno y alquiloC_{1-4};

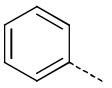
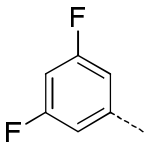
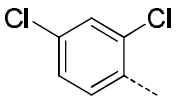
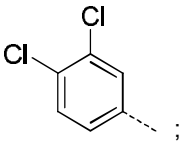
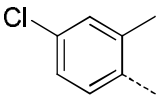
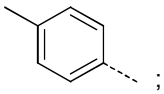
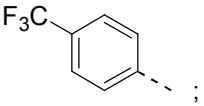
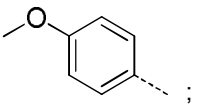
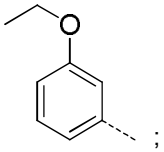
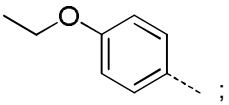
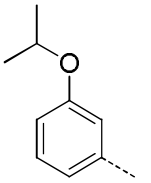
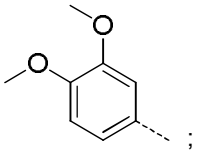
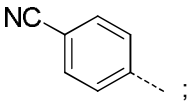
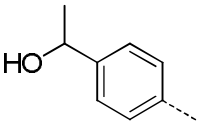
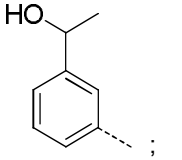
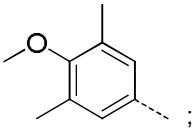
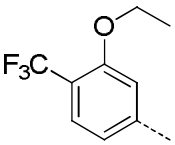
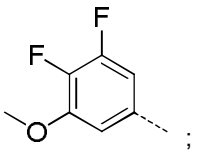
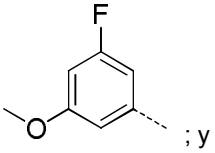
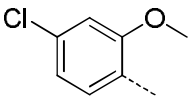
R^4 se selecciona del grupo de hidrógeno, alquiloC_{1-4}, mono- o poli-haloalquiloC_{1-4}, y -alquilC_{1-4}-O-alquiloC_{1-4}; en particular $>CR^3R^4$ se selecciona del grupo de $>CH_2$, $>CH(CH_3)$, $>CH(CH_2CH_3)$, $>CH(CH_2F)$, $>CH(CH_2OCH_3)$ y $>C(CH_3)_2$;

y los N-óxidos, y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización adicional, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) tal como se definen en la presente anteriormente, y formas estereoisoméricas de los mismos, en donde

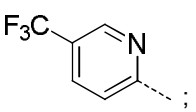
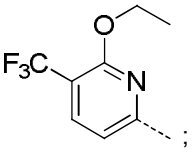
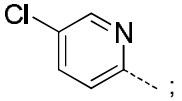
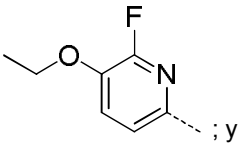
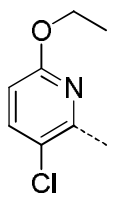
R^1 es

(a)un sustituyente fenilo seleccionado del grupo de

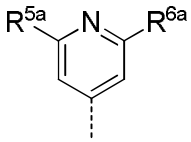

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

; y


o

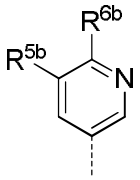
(b)un sustituyente 2-piridinilo seleccionado del grupo de


;

;

;

; y

;

R^2 es



en donde R^{5a} se selecciona de hidrógeno y metilo y R^{6a} se selecciona del grupo de hidrógeno, metilo, $-CH_2-O-CH_3$, $-O-CH_3$, y $-CH_2-OH$; o



en donde uno de R^{5b} y R^{6b} es hidrógeno, y el otro de R^{5b} o R^{6b} es metilo;

R^3 se selecciona de hidrógeno y alquiloC_{1-4};

R^4 se selecciona del grupo de hidrógeno, alquiloC_{1-4}, mono- o poli-haloalquiloC_{1-4}, y -alquilC_{1-4}-O-alquiloC_{1-4}; en particular $>CR^3R^4$ se selecciona del grupo de $>CH_2$, $>CH(CH_3)$, $>CH(CH_2CH_3)$, $>CH(CH_2F)$, $>CH(CH_2OCH_3)$ y $>C(CH_3)_2$;

y los N-óxidos, y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización adicional, la presente invención se refiere a compuestos que se seleccionan del grupo de

(7S)-7-Metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-7-Metil-3-piridin-4-il-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-3-[2-(Metoximetil)piridin-4-il]-7-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-7-Metil-3-(5-metilpiridin-3-il)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7R)-7-Metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7R)-5-[3-Etoxi-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

5-[3-Etoxi-4-(trifluorometil)fenil]-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-(4-Metoxi-3,5-dimetilfenil)-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-7-Metil-3-(6-metilpiridin-3-il)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-(4-Metoxifenil)-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

3-(2-Metilpiridin-4-il)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-(3,4-Dimetoxifenil)-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-3-(2-Metoxipiridin-4-il)-7-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-7-Metil-5-(4-metilfenil)-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-7-Metil-5-[3-(1-metiletoxi)fenil]-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

4-[(7S)-7-Metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il]benzonitrilo;

(7S)-5-(4-Etoxifenil)-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-(3,5-Difluorofenil)-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-(3-Etoxifenil)-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-(3,4-Difluoro-5-metoxifenil)-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-(3-Fluoro-5-metoxifenil)-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-7-Metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-5-fenil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-[4-(1-Hidroxietil)fenil]-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7R)-5-(3,4-Diclorofenil)-7-(fluorometil)-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7R)-5-(3,4-Diclorofenil)-7-(metoximetil)-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona; y

(7S)-5-(3,4-Diclorofenil)-3-[2-(hidroximetil)piridin-4-il]-7-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7R)-7-Etil-3-(2-metilpiridin-4-il)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-7-Metil-3-[2-(metilamino)piridin-4-il]-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-[3-(1-Hidroxietil)fenil]-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-(4-Cloro-2-metoxifenil)-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-(2,4-Diclorofenil)-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

7,7-Dimetil-3-(2-metilpiridin-4-il)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-(4-Cloro-2-metilfenil)-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-7-Metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-5-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-(5-Cloropiridin-2-il)-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-7-Metil-3-piridin-4-il-5-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-(5-Etoxi-6-fluoropiridin-2-il)-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-3-(2,6-Dimetilpiridin-4-il)-7-metil-5-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-(3-Cloro-6-etoxipiridin-2-il)-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona; y

(7S)-5-[6-Etoxi-5-(trifluorometil)piridin-2-il]-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

y los N-óxidos, y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización adicional, la presente invención se refiere a compuestos que se seleccionan del grupo de

(7S)-7-Metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona, o una sal clorhidrato, o una sal sulfato, o una sal metanosulfonato, o una sal maleato de la misma;

(7S)-7-Metil-3-piridin-4-il-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-3-[2-(Metoximetil)piridin-4-il]-7-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona o una sal clorhidrato de la misma;

(7S)-7-Metil-3-(5-metilpiridin-3-il)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7R)-7-Metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7R)-5-[3-Etoxi-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

5-[3-Etoxi-4-(trifluorometil)fenil]-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-(4-Metoxi-3,5-dimetilfenil)-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-7-Metil-3-(6-metilpiridin-3-il)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-(4-Metoxifenil)-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

3-(2-Metilpiridin-4-il)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-(3,4-Dimetoxifenil)-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-3-(2-Metoxipiridin-4-il)-7-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-7-Metil-5-(4-metilfenil)-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-7-Metil-5-[3-(1-metiletoxi)fenil]-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona o una sal clorhidrato de la misma;

4-[(7S)-7-Metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il]benzonitrilo;

(7S)-5-(4-Etoxifenil)-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona o una sal clorhidrato de la misma;

(7S)-5-(3,5-Difluorofenil)-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-(3-Etoxifenil)-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-(3,4-Difluoro-5-metoxifenil)-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-(3-Fluoro-5-metoxifenil)-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-7-Metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-5-fenil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-[4-(1-Hidroxietil)fenil]-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7R)-5-(3,4-Diclorofenil)-7-(fluorometil)-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7R)-5-(3,4-Diclorofenil)-7-(metoximetil)-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona; y

(7S)-5-(3,4-Diclorofenil)-3-[2-(hidroximetil)piridin-4-il]-7-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7R)-7-Etil-3-(2-metilpiridin-4-il)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-7-Metil-3-[2-(metilamino)piridin-4-il]-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-[3-(1-Hidroxietil)fenil]-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-(4-Cloro-2-metoxifenil)-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-(2,4-Diclorofenil)-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

7,7-Dimetil-3-(2-metilpiridin-4-il)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-(4-Cloro-2-metilfenil)-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-7-Metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-5-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-(5-Cloropiridin-2-il)-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-7-Metil-3-piridin-4-il-5-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-(5-Etoxi-6-fluoropiridin-2-il)-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-3-(2,6-Dimetilpiridin-4-il)-7-metil-5-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-(3-Cloro-6-etoxipiridin-2-il)-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona; y

(7S)-5-[6-Etoxi-5-(trifluorometil)piridin-2-il]-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización adicional, la presente invención se refiere a compuestos que se seleccionan del grupo de

(7S)-7-Metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona, o una sal clorhidrato, o una sal sulfato, o una sal metanosulfonato, o una sal maleato de la misma;

(7S)-7-Metil-3-piridin-4-il-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-3-[2-(Metoximetil)piridin-4-il]-7-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona o una sal clorhidrato de la misma;

(7R)-7-Metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7R)-5-[3-Etoxi-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

5-[3-Etoxi-4-(trifluorometil)fenil]-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-(4-Metoxi-3,5-dimetilfenil)-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-7-Metil-3-(6-metilpiridin-3-il)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-(4-Metoxifenil)-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

3-(2-Metilpiridin-4-il)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-(3,4-Dimetoxifenil)-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-3-(2-Metoxipiridin-4-il)-7-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-7-Metil-5-[3-(1-metiletoxi)fenil]-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona o una sal clorhidrato de la misma;

4-[(7S)-7-Metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il]benzonitrilo;

(7S)-5-(4-Etoxifenil)-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona o una sal clorhidrato de la misma;

(7S)-5-(3,5-Difluorofenil)-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-(3-Etoxifenil)-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-(3,4-Difluoro-5-metoxifenil)-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-(3-Fluoro-5-metoxifenil)-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-[4-(1-Hidroxietil)fenil]-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7R)-5-(3,4-Diclorofenil)-7-(metoximetil)-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona; y

(7S)-5-(3,4-Diclorofenil)-3-[2-(hidroximetil)piridin-4-il]-7-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-7-Metil-3-[2-(metilamino)piridin-4-il]-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-[3-(1-Hidroxietil)fenil]-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-(4-Cloro-2-metoxifenil)-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-(2,4-Diclorofenil)-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

7,7-Dimetil-3-(2-metilpiridin-4-il)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-(4-Cloro-2-metilfenil)-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-7-Metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-5-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-(5-Cloropiridin-2-il)-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-7-Metil-3-piridin-4-il-5-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-(5-Etoxi-6-fluoropiridin-2-il)-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

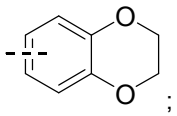
(7S)-3-(2,6-Dimetilpiridin-4-il)-7-metil-5-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-(3-Cloro-6-etoxipiridin-2-il)-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona; y

(7S)-5-[6-Etoxi-5-(trifluorometil)piridin-2-il]-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona.

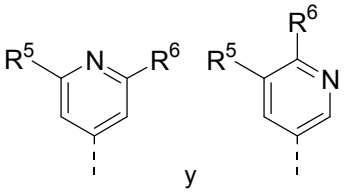
En una realización adicional, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) tal como se definen en la presente anteriormente, y formas estereoisoméricas de los mismos, en donde

R^1 es fenilo, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo de halo, alquiloC_{1-4}, mono- o poli-haloalquiloC_{1-4}, -O-alquiloC_{1-4}, mono- o poli-haloalquilC_{1-4}oxi, ciano y $–SF_5$; o es



;

R^2 se selecciona de



y

en donde R^5 y R^6 se seleccionan cada uno independientemente del grupo de hidrógeno, alquiloC_{1-4}, mono- o poli-haloalquiloC_{1-4}, -alquilC_{1-4}-O-alquiloC_{1-4}, -O-alquiloC_{1-4} y NR'R";

en donde R' se selecciona de hidrógeno y alquiloC1-4;

R" se selecciona de hidrógeno y alquiloC1-4;

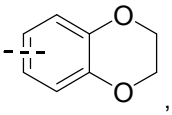
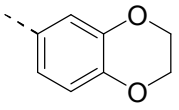
R3 se selecciona de hidrógeno y alquiloC1-4;

R4 se selecciona del grupo de hidrógeno, alquiloC1-4, mono- o poli-haloalquiloC1-4, -alquilC1-4-O-alquiloC1-4 y -alquilC1-4-OH;

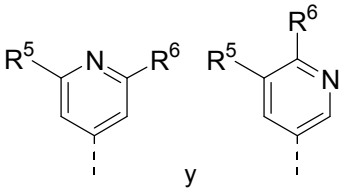
y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización adicional, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) tal como se definen en la presente anteriormente, y formas estereoisoméricas de los mismos, en donde

R1 es fenilo, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo de halo, alquiloC1-4, mono- o poli-haloalquiloC1-4, -O-alquiloC1-4, mono- o poli-haloalquilC1-4oxi, ciano y –SF5; o es


, en particular 
;

R^2 se selecciona de


y

en donde R5 y R6 se seleccionan cada uno independientemente del grupo de hidrógeno, alquiloC1-4, -alquilC1-4-O-alquiloC1-4, -O-alquiloC1-4 y NR'R";

en donde R' es hidrógeno;

R" es hidrógeno;

R3 se selecciona de hidrógeno y alquiloC1-4;

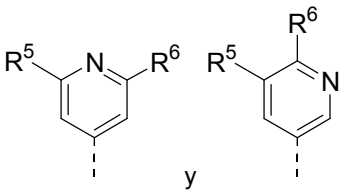
R4 se selecciona del grupo de hidrógeno y alquiloC1-4;

y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización adicional, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) tal como se definen en la presente anteriormente, y formas estereoisoméricas de los mismos, en donde

R1 es fenilo, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo de halo, alquiloC1-4, poli-haloalquiloC1-4 y –SF5;

R2 se selecciona de


y

en donde R5 y R6 se seleccionan cada uno independientemente del grupo de hidrógeno, alquiloC1-4 y -O-alquiloC1-4;

R3 se selecciona de hidrógeno y alquiloC1-4;

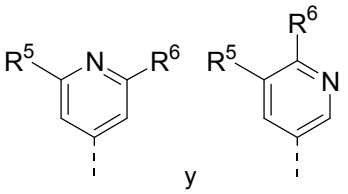
R4 es hidrógeno;

y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización adicional, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) tal como se definen en la presente anteriormente, y formas estereoisoméricas de los mismos, en donde

R1 es fenilo, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo de halo, alquiloC1-4, poli-haloalquiloC1-4 y –SF5;

R2 se selecciona de


y

en donde R5 y R6 se seleccionan cada uno independientemente del grupo de hidrógeno, alquiloC1-4 y -O-alquiloC1-4;

R3 es hidrógeno;

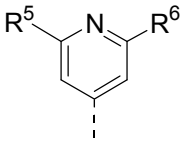
R4 se selecciona de hidrógeno y alquiloC1-4;

y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización adicional, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) tal como se definen en la presente anteriormente, y formas estereoisoméricas de los mismos, en donde

R1 es fenilo, sustituido por uno, dos o tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo de halo y poli-haloalquiloC1-4;

R^2 es



en donde R5 y R6 se seleccionan cada uno independientemente del grupo de hidrógeno, alquiloC1-4, -O-alquiloC1-4 y NR'R";

en donde R' es hidrógeno;

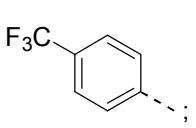
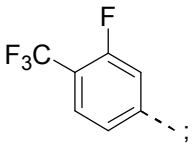
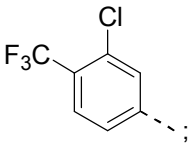
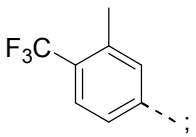
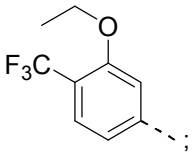
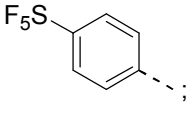
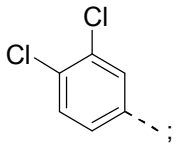
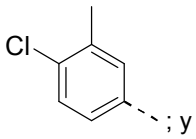
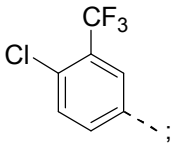
R" es alquiloC1-4;

R3 es hidrógeno;

R4 es hidrógeno o alquiloC1-4; en particular R4 es alquiloC1-4;

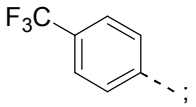
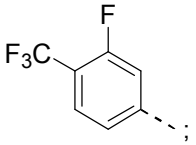
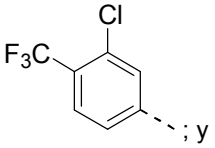
y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

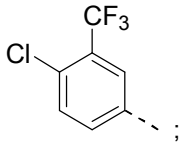
En una realización adicional, R1 se selecciona del grupo de


;

;

;

;

;

;

;

; y

;

y el resto de las variables son tal como se definen en la Fórmula (I) en la presente.

En una realización adicional, R1 se selecciona del grupo de

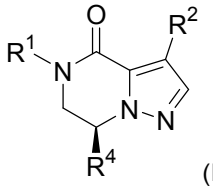

;

;

; y



y el resto de las variables son tal como se definen en la Fórmula (I) en la presente;

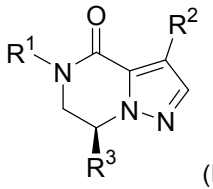
y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de las mismas.

En una realización adicional, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) tal como se definen en la presente en donde R3 es hidrógeno y R4 es un sustituyente diferente de hidrógeno que tiene una configuración tal como se describe en la Fórmula (I') a continuación, en donde el núcleo de la 6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona, R1 y R2 están en el plano del dibujo y R4 se proyecta sobre el plano del dibujo (enlace mostrado como una cuña en negrita), y el resto de las variables son tal como se definen en la Fórmula (I) en la presente



(I').

En otra realización adicional, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) tal como se definen en la presente en donde R4 es hidrógeno y R3 es un sustituyente diferente de hidrógeno, por ejemplo un sustituyente alquiloC1-4 que tiene una configuración tal como se describe en la Fórmula (I") a continuación, en donde el núcleo de la 6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona, R1 y R2 están en el plano del dibujo y R3 se proyecta sobre el plano del dibujo (enlace mostrado como una cuña en negrita), y el resto de las variables son tal como se definen en la Fórmula (I) en la presente

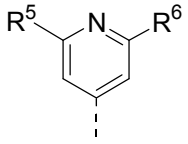


(I").

En una realización adicional, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I') tal como se definen en la presente anteriormente, y formas estereoisoméricas de los mismos, en donde

R1 es fenilo, sustituido por uno o dos sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo de halo y poli-haloalquiloC1-4;

R^2 es



en donde R^5 y R^6 se seleccionan cada uno independientemente del grupo de hidrógeno, alquiloC_{1-4}, -O-alquiloC_{1-4} y NR'R";

en donde R' es hidrógeno;

R" es alquiloC_{1-4};

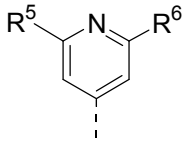
R^4 es hidrógeno o alquiloC_{1-4}; en particular R^4 es alquiloC_{1-4}, más en particular metilo;

y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización adicional, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I') tal como se definen en la presente anteriormente, y formas estereoisoméricas de los mismos, en donde

R^1 es fenilo, sustituido por uno o dos sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo de halo y poli-haloalquiloC_{1-4};

R^2 es



en donde uno de R^5 y R^6 es hidrógeno o metilo, en particular hidrógeno; y

el otro de R^5 o R^6 se selecciona del grupo de alquiloC_{1-4}, -O-alquiloC_{1-4} y NR'R";

en donde R' es hidrógeno;

R" es alquiloC_{1-4};

R^4 es hidrógeno o alquiloC_{1-4}; en particular R^4 es alquiloC_{1-4}, más en particular metilo;

y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos específicos de acuerdo con la invención incluyen:

(7S)-7-Metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-7-Metil-3-piridin-4-il-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-[3-Cloro-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-7-Metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-5-[4-(pentafluoro-λ6-sulfanil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-7-Metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-5-[3-metil-4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-(3,4-Diclorofenil)-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-(4-Cloro-3-metilfenil)-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-[3-Etoxi-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-[4-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-[3-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

7-Metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-[3-Metoxi-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

5-[(7S)-7-Metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

(7S)-3-(2,6-Dimetilpiridin-4-il)-7-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-(4-Clorofenil)-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-(3-Clorofenil)-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-(3-Cloro-4-etoxifenil)-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-(4-Cloro-3-etoxifenil)-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-(4-Cloro-3-metoxifenil)-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-(3-Cloro-4-metoxifenil)-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-(4-Fluoro-3-metilfenil)-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-3-[2-(Metoximetil)piridin-4-il]-7-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-7-Metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-5-[3-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-7-Metil-3-(5-metilpiridin-3-il)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-(3,4-Difluorofenil)-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7R)-7-Metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-[4-(Difluorometoxi)fenil]-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-(4-Fluorofenil)-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-3-(5,6-Dimetilpiridin-3-il)-7-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-(4-Cloro-2-fluorofenil)-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7R)-5-[3-Etoxi-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-7-Metil-3-piridin-3-il-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

5-[3-Etoxi-4-(trifluorometil)fenil]-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-(4-Metoxi-3,5-dimetilfenil)-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-(3-Fluoro-4-metoxifenil)-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-7-Metil-3-(6-metilpiridin-3-il)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-3-(6-Aminopiridin-3-il)-7-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-(4-Metoxifenil)-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

5-[3-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

3-(2-Metilpiridin-4-il)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-(3,4-Dimetoxifenil)-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-(2,3-Dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-3-(2,6-dimetil-4-piridil)-7-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;

(7S)-3-[2-(etilamino)-4-piridil]-7-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;

(7S)-3-(2-metoxi-4-piridil)-7-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;

(7S)-3-(2-etil-4-piridil)-7-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;

(7S)-5-(3,4-diclorofenil)-3-(2,6-dimetil-4-piridil)-7-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;

(7S)-5-[3-(2-Fluoroetoxi)-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-3-(2,6-dimetil-4-piridil)-5-[3-etoxi-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;

(7S)-5-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-3-(4-piridil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;

(7S)-3-(2,6-dimetil-4-piridil)-5-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;

7-(fluorometil)-3-(2-metil-4-piridil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;

(7S)-3-(2,6-dimetil-4-piridil)-7-metil-5-[4-(pentafluoro-λ6-sulfanil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;

(7S)-5-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-3-(2,6-dimetil-4-piridil)-7-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;

(7S)-5-[3-etoxi-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-3-(4-piridil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;

(7S)-7-metil-5-[4-(pentafluoro-λ6-sulfanil)fenil]-3-(4-piridil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;

(7S)-5-(3,4-diclorofenil)-7-metil-3-(4-piridil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;

(7S)-7-metil-3-(2-metil-4-piridil)-5-[3-(trifluorometoxi)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;

5-[(7S)-3-(2,6-dimetil-4-piridil)-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

(7S)-5-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-3-(4-piridil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;

(7S)-3-(2,6-dimetil-4-piridil)-5-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;

(7S)-5-(4-Cloro-3-fluorofenil)-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-7-metil-3-(2-metil-4-piridil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;

(7S)-5-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-3-(4-piridil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;

(7S)-5-(4-isopropilfenil)-7-metil-3-(2-metil-4-piridil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;

(7S)-7-metil-3-(2-metil-4-piridil)-5-(4-propilfenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;

(7S)-5-[4-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-7-metil-3-(4-piridil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;

(7S)-5-[3-(difluorometoxi)-5-fluoro-fenil]-7-metil-3-(2-metil-4-piridil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;

7-etil-3-(2-metil-4-piridil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;

(7S)-3-(2-Aminopiridin-4-il)-7-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-(4-clorofenil)-3-(2,6-dimetil-4-piridil)-7-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;

(7S)-5-(4-clorofenil)-7-metil-3-(4-piridil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;

5-[3-Etoxi-4-(trifluorometil)fenil]-7-(hidroximetil)-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

2-Fluoro-4-[(7S)-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il]benzonitrilo;

(7S)-5-(3-Fluoro-4-metilfenil)-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-[4-(2-fluoroetoxi)-3-(trifluorometil)fenil]-7-metil-3-(2-metil-4-piridil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;

(7S)-7-Metil-5-(4-metilfenil)-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-7-Metil-5-[3-(1-metiletoxi)fenil]-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

4-[(7S)-7-Metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il]benzonitrilo;

(7S)-5-(4-Etoxifenil)-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-(3,5-Difluorofenil)-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-(3-Etoxifenil)-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-(3,4-difluoro-5-metoxi-fenil)-7-metil-3-(2-metil-4-piridil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;

(7S)-5-(3-fluoro-5-metoxi-fenil)-7-metil-3-(2-metil-4-piridil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;

(7S)-7-Metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-5-fenil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

7-(Hidroximetil)-3-(2-metil-4-piridil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;

5-[(7S)-3-(2-Metoxipiridin-4-il)-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

(7S)-5-(4-Clorofenil)-3-(2-metoxipiridin-4-il)-7-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

5-(3,4-Diclorofenil)-3-[2-(dimetilamino)piridin-4-il]-7-(fluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona (7R o 7S);

5-(3,4-Diclorofenil)-3-[2-(dimetilamino)piridin-4-il]-7-(fluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona (7S o 7R);

(7S)-5-[3-Cloro-4-(trifluorometil)fenil]-3-[2-(3-fluoroazetidin-1-il)piridin-4-il]-7-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

5-(3,4-Diclorofenil)-7-(fluorometil)-3-[2-(metilamino)piridin-4-il]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-3-[2-(3-Fluoroazetidin-1-il)piridin-4-il]-7-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

4-{(7S)-5-[3-Cloro-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il}-6-(metilamino)piridina-2-carbonitrilo;

(7S)-3-(2-Azetidin-1-ilpiridin-4-il)-5-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-3-(2-Azetidin-1-ilpiridin-4-il)-5-(3,4-diclorofenil)-7-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-[3-(Fluorometil)-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-7-Metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-3-[2-(trifluorometil)piridin-4-il]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

4-{(7S)-5-[3-Cloro-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il}piridina-2-carbonitrilo;

(7S)-3-[2-(3-Hidroxiazetidin-1-il)piridin-4-il]-7-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-3-(2-Azetidin-1-ilpiridin-4-il)-7-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-[3-Cloro-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-3-[2-(metilamino)piridin-4-il]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-[3-Cloro-4-(trifluorometil)fenil]-3-(2-metoxipiridin-4-il)-7-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-7-Metil-3-(2-pirrolidin-1-ilpiridin-4-il)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-3-[2-(4-Acetilpiperazin-1-il)piridin-4-il]-7-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-

a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-7-Metil-3-(2-piperidin-1-ilpiridin-4-il)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-7-Metil-3-(2-morfolin-4-ilpiridin-4-il)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

4-[(7S)-5-(3,4-Diclorofenil)-7-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]piridina-2-carbonitrilo;

(7S)-5-(3,4-Diclorofenil)-7-metil-3-[2-(metilamino)piridin-4-il]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-(3,4-Diclorofenil)-3-[2-(1-hidroxietil)piridin-4-il]-7-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-3-[2-(Fluorometil)piridin-4-il]-7-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-7-Metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-5-[4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-(3,4-Diclorofenil)-3-[2-(difluorometil)piridin-4-il]-7-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

5-(3,4-Diclorofenil)-7-(fluorometil)-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona (7S o 7R);

5-(3,4-Diclorofenil)-7-(fluorometil)-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona (7R o 7S);

(7S)-5-(3,4-Diclorofenil)-3-[2-(fluorometil)piridin-4-il]-7-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

5-(3,4-Diclorofenil)-7-(metoximetil)-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona (7S o 7R);

5-(3,4-Diclorofenil)-7-(metoximetil)-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona (7R o 7S);

7-(Metoximetil)-3-(2-metilpiridin-4-il)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona (7R o 7S);

7-(Metoximetil)-3-(2-metilpiridin-4-il)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona (7S o 7R);

(7S)-3-(2-Ciclopropilpiridin-4-il)-5-(3,4-diclorofenil)-7-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-3-(2-Etoxipiridin-4-il)-7-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-(3,4-Diclorofenil)-7-metil-3-[2-(1-metiletil)piridin-4-il]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-(3,4-Diclorofenil)-3-[2-(hidroximetil)piridin-4-il]-7-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-7-Metil-3-[2-(1-metiletil)piridin-4-il]-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

4-{(7S)-7-Metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il}piridina-2-carbonitrilo;

(7S)-3-[2-(1-Hidroxietil)piridin-4-il]-7-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7R)-7-Etil-3-(2-metilpiridin-4-il)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-7-Etil-3-(2-metilpiridin-4-il)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-3-[2-(Difluorometil)piridin-4-il]-7-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-[3,5-Difluoro-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-(3,4-Diclorofenil)-3-(2-etoxipiridin-4-il)-7-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-(3,4-Diclorofenil)-3-(2-etilpiridin-4-il)-7-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-3-[2-(Hidroximetil)piridin-4-il]-7-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-7-Metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-5-{4-[1-(trifluorometil)ciclopropil]fenil}-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-(3,4-Diclorofenil)-7-metil-3-[2-(1-metiletoxi)piridin-4-il]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-7-Metil-3-[2-(1-metiletoxi)piridin-4-il]-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-(4-Bromofenil)-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-7-Metil-3-(2-metil-1-oxidopiridin-4-il)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-(4-terc-Butilfenil)-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-(3,4-Diclorofenil)-3-(2-metoxipiridin-4-il)-7-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

5-(3,4-Diclorofenil)-7-(metoximetil)-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

7-(Metoximetil)-3-(2-metilpiridin-4-il)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-3-(2-Metoxi-6-metilpiridin-4-il)-7-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-(3,4-Diclorofenil)-3-(2-metoxi-6-metilpiridin-4-il)-7-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-7-Metil-3-[2-(metilamino)piridin-4-il]-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-[3-(1-Hidroxietil)fenil]-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-[4-(1-Hidroxietil)fenil]-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-3-(6-Metoxipiridin-3-il)-7-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

5-{(7S)-7-Metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il}piridina-2-carbonitrilo;

(7S)-7-Metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-7-Metil-5-[3-metil-4-(trifluorometil)fenil]-3-piridin-4-il-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-7-Metil-5-[3-(1-metiletoxi)-4-(trifluorometil)fenil]-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

5-[(7S)-7-Metil-4-oxo-3-piridin-4-il-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

(7S)-5-(4-Ciclopropilfenil)-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-3-(2,6-Dimetilpiridin-4-il)-7-metil-5-[3-metil-4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-[3-(Metoximetil)-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-(3,5-Diclorofenil)-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-7-Metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-5-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-(4-Cloro-2-metoxifenil)-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-[4-(Difluorometil)fenil]-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-[4-Cloro-3-(difluorometoxi)fenil]-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-(3,4-Diclorofenil)-3-(2-fluoropiridin-4-il)-7-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-7-Metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-5-[4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-3-[2-(Dimetilamino)piridin-4-il]-7-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-(2,4-Diclorofenil)-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-[3-Cloro-4-(difluorometoxi)fenil]-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-[4-Cloro-3-(trifluorometoxi)fenil]-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-(3,4-Diclorofenil)-7-metil-3-(2-metil-1-oxidopiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

7,7-Dimetil-3-(2-metilpiridin-4-il)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-(4-Cloro-2-metilfenil)-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-3-(2-Ciclopropilpiridin-4-il)-7-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-[3-Cloro-4-(difluorometil)fenil]-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-7-Metil-3-(2-piperazin-1-ilpiridin-4-il)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-7-Metil-3-(6-piperazin-1-ilpiridin-3-il)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-[3-Cloro-4-(trifluorometil)fenil]-3-[2-(2-fluoroetoxi)piridin-4-il]-7-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-(4-Clorofenil)-7-metil-3-[2-(metilamino)piridin-4-il]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

5-[(7S)-7-Metil-3-[2-(metilamino)piridin-4-il]-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

(7S)-3-(2-Metoxipiridin-4-il)-5-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

7-(Difluorometil)-3-(2-metilpiridin-4-il)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-[3-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-3-[2-(metilamino)piridin-4-il]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-[3-Metoxi-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-3-[2-(metilamino)piridin-4-il]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

5-(3,4-Diclorofenil)-7-(fluorometil)-3-[2-(metilamino)piridin-4-il]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona (7R o 7S);

5-(3,4-Diclorofenil)-7-(fluorometil)-3-[2-(metilamino)piridin-4-il]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona (7S o 7R);

(7S)-7-Metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-5-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-(5-Cloropiridin-2-il)-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-[6-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-[4-Etoxi-5-(trifluorometil)piridin-2-il]-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-7-Metil-3-piridin-4-il-5-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-(5-Etoxi-6-fluoropiridin-2-il)-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-7-Metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-5-[6-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-7-Metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-5-[4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-3-(2,6-Dimetilpiridin-4-il)-7-metil-5-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-(3-Cloro-6-etoxipiridin-2-il)-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-(5-Cloro-6-metilpiridin-2-il)-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-3-(2-Fluoropiridin-4-il)-7-metil-5-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-(4-Cloro-5-metilpiridin-2-il)-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-[6-Etoxi-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-[6-Etoxi-5-(trifluorometil)piridin-2-il]-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-(5-Cloro-6-etoxipiridin-2-il)-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-(5,6-Dicloropiridin-2-il)-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-(4,5-Dicloropiridin-2-il)-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-[4-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-3-(2,6-Dimetilpiridin-4-il)-5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-2-il]-7-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-(5-Cloro-6-metoxipiridin-2-il)-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-[6-Metoxi-5-(trifluorometil)piridin-2-il]-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-[6-Etoxi-5-(trifluorometil)piridin-2-il]-7-metil-3-piridin-4-il-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-3-(2-Azetidin-1-ilpiridin-4-il)-5-[6-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-2-il]-7-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-7-Metil-3-[2-(metilamino)piridin-4-il]-5-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

3-(2-Metilpiridin-4-il)-5-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-[4-Yodo-5-(trifluorometil)piridin-2-il]-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-(4-Cloro-5-yodopiridin-2-il)-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-7-Metil-3-[2-(metilamino)-1-oxidopiridin-4-il]-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-3-(2-Cloropiridin-4-il)-7-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

7-(1-Hidroxietil)-3-(2-metilpiridin-4-il)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona (1R o 1S);

7-(1-Hidroxietil)-3-(2-metilpiridin-4-il)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona (1S o 1R);

(7S)-3-(2-Cloropiridin-4-il)-5-(3,4-diclorofenil)-7-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

5-(3,4-Diclorofenil)-7-(hidroximetil)-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-(4,5-Dicloro-2-yodofenil)-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-(3,4-Dicloro-2-yodofenil)-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

5-(3,4-Diclorofenil)-7-(fluorometil)-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-3-(2-Bromopiridin-4-il)-7-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

5-(3,4-Diclorofenil)-3-(2-fluoropiridin-4-il)-7-(hidroximetil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-3-(2-Yodopiridin-4-il)-7-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

5-(3,4-Diclorofenil)-3-(2-fluoropiridin-4-il)-7-(hidroximetil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona (7S o 7R);

5-(3,4-Diclorofenil)-3-(2-fluoropiridin-4-il)-7-(hidroximetil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona (7R o 7S);

(7S)-5-[3-Cloro-4-(trifluorometil)fenil]-3-(2-fluoropiridin-4-il)-7-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-[3-Bromo-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-(4-Yodofenil)-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

5-(3,4-Diclorofenil)-3-[2-(dimetilamino)piridin-4-il]-7-(hidroximetil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona (7S o 7R);

5-(3,4-Diclorofenil)-3-[2-(dimetilamino)piridin-4-il]-7-(hidroximetil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona (7R o 7S);

5-(3,4-Diclorofenil)-7-(hidroximetil)-3-[2-(metilamino)piridin-4-il]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-3-(2-Cloro-6-metoxipiridin-4-il)-7-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-3-[6-(1-Acetilazetidin-3-il)piridin-3-il]-7-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona

(7S)-7-Metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-5-{4-[(trifluorometil)sulfanil]fenil}-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

(7S)-5-[6-Metoxi-5-(trifluorometil)piridin-2-il]-7-metil-3-[2-(metilamino)piridin-4-il]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

3-(2-Metilpiridin-4-il)-7-(trifluorometil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-

ona;

(7S)-5-[3-(hidroximetil)-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-3-(2-metil-4-piridil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;

(7S)-3-(2-metoxi-4-piridil)-5-[6-metoxi-5-(trifluorometil)-2-piridil]-7-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;

(7S)-7-metil-3-[2-metil-6-(metilamino)-4-piridil]-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;

(7S)-3-[2-metoxi-6-(metilamino)-4-piridil]-7-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;

(7S)-3-[2-fluoro-6-(metilamino)-4-piridil]-7-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;

5-(2,4-diclorofenil)-3-(2-metil-4-piridil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;

(7S)-3-[2-(dimetilamino)-4-piridil]-5-[3-(hidroximetil)-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;

(7S)-3-[2-(dimetilamino)-4-piridil]-5-[3-(fluorometil)-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;

(7S)-3-(2-fluoro-4-piridil)-7-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;

(7S)-5-(3,4-diclorofenil)-3-[2-(dimetilamino)-4-piridil]-7-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;

(7S)-3-[2-(dimetilamino)-4-piridil]-5-[3-(2-fluoroetoxi)-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;

(7S)-3-[2-(dimetilamino)-4-piridil]-5-[6-metoxi-5-(trifluorometil)-2-piridil]-7-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;

(7S)-7-metil-3-[2-(metilamino)-4-piridil]-5-[3-metil-4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;

(7S)-5-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-3-(2-metil-1-oxido-piridin-1-io-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;

(7S)-3-[2-[etil(metil)amino]-4-piridil]-7-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;

(7S)-5-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-3-[2-[etil(metil)amino]-4-piridil]-7-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;

(7S)-5-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-3-[2-(etilamino)-4-piridil]-7-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;

(7S)-3-[2-(etilamino)-4-piridil]-7-metil-5-[3-metil-4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;

(7S)-5-(3,4-diclorofenil)-3-[2-(etilamino)-4-piridil]-7-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;

(7S)-7-metil-5-[3-metil-4-(trifluorometil)fenil]-3-[2-(propilamino)-4-piridil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;

(7S)-7-metil-3-[2-(propilamino)-4-piridil]-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;

(7S)-3-[2-(azetidin-1-il)-4-piridil]-7-metil-5-[3-metil-4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;

(7S)-3-[2-(isopropilamino)-4-piridil]-7-metil-5-[3-metil-4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;

(7S)-3-[2-(isopropilamino)-4-piridil]-7-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;

(7S)-5-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-3-[2-(fluorometil)-4-piridil]-7-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-

4-ona;

(7S)-5-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-3-[2-(propilamino)-4-piridil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;

(7S)-5-(3,4-diclorofenil)-7-metil-3-[2-(propilamino)-4-piridil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;

(7S)-5-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-3-[2-(isopropilamino)-4-piridil]-7-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;

(7S)-5-(3,4-diclorofenil)-3-[2-(isopropilamino)-4-piridil]-7-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;

y las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de dichos compuestos.

En otra realización, compuestos específicos de acuerdo con la invención incluyen:

sal clorhidrato de (7S)-7-Metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

sal sulfato de (7S)-7-Metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

sal metanosulfonato de (7S)-7-Metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

sal maleato de (7S)-7-Metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

sal clorhidrato de (7S)-7-Metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-5-[3-metil-4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

sal clorhidrato de (7S)-5-(3,4-Diclorofenil)-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

sal clorhidrato de (7S)-5-[3-Metoxi-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

sal clorhidrato de (7S)-5-(4-Clorofenil)-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

sal clorhidrato de (7S)-5-(3-Cloro-4-etoxifenil)-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

sal clorhidrato de (7S)-5-(3-Cloro-4-metoxifenil)-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

sal clorhidrato de (7S)-3-[2-(Metoximetil)piridin-4-il]-7-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

sal clorhidrato de (7S)-5-(3,4-Difluorofenil)-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

sal clorhidrato de (7S)-5-(4-Fluorofenil)-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

sal clorhidrato de (7S)-5-(3-Fluoro-4-metoxifenil)-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

sal clorhidrato de (7S)-5-(4-Metoxifenil)-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

sal clorhidrato de (7S)-7-metil-3-(2-metil-4-piridil)-5-[3-(trifluorometoxi)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;

sal clorhidrato de (7S)-5-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-7-metil-3-(2-metil-4-piridil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;

sal clorhidrato de (7S)-5-(4-isopropilfenil)-7-metil-3-(2-metil-4-piridil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;

sal clorhidrato de (7S)-7-metil-3-(2-metil-4-piridil)-5-(4-propilfenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;

sal clorhidrato de (7S)-5-[3-(difluorometoxi)-5-fluoro-fenil]-7-metil-3-(2-metil-4-piridil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;

sal clorhidrato de (7S)-7-Metil-5-[3-(1-metiletoxi)fenil]-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

sal clorhidrato de (7S)-5-(4-Etoxifenil)-7-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

sal clorhidrato de (7S)-7-Metil-3-(2-piperidin-1-ilpiridin-4-il)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

sal clorhidrato de (7S)-3-(2-Ciclopropilpiridin-4-il)-5-(3,4-diclorofenil)-7-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

sal clorhidrato de (7S)-5-(3,4-Diclorofenil)-3-(2-etoxipiridin-4-il)-7-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

sal clorhidrato de (7S)-5-(3,4-Diclorofenil)-7-metil-3-[2-(1-metiletoxi)piridin-4-il]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

sal clorhidrato de (7S)-7-Metil-3-[2-(1-metiletoxi)piridin-4-il]-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

sal clorhidrato de (7S)-3-(2-Ciclopropilpiridin-4-il)-7-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

sal clorhidrato de (7S)-7-Metil-3-(2-piperazin-1-ilpiridin-4-il)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona, y

sal clorhidrato de (7S)-7-Metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-5-{4-[(trifluorometil)sulfanil]fenil}-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona.

Los nombres de los compuestos de la presente invención se generaron de acuerdo con las reglas de nomenclatura que fueron acordadas por el Chemical Abstracts Service (C.A.S.) usando el software Advanced Chemical Development, Inc. (ACD/Nombre del producto versión 10.01.0.14105, octubre de 2006). En el caso de las formas tautoméricas, se generó el nombre de la forma tautomérica de la estructura mostrada. Sin embargo, debería aclararse que la otra forma tautomérica no representada también está incluida dentro del alcance de la presente invención.

Definiciones

La notación “alquiloC_{1-4}” tal como se utiliza en la presente sola o como parte de otro grupo, define un radical hidrocarburo saturado, recto o ramificado que tiene, a menos que se indique lo contrario, de 1 a 4 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, 1-propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metil-propilo, 2-metil-1-propilo, 1,1-dimetiletilo y similares. La notación “alquil-C_{1-4}-OH”, tal como se utiliza en la presente sola o como parte de otro grupo, se refiere a alquilo C_{1-4}, tal como se definió anteriormente, sustituido por un grupo OH en cualquier átomo de carbono disponible.

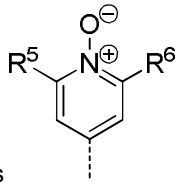
La notación “halógeno” o “halo”, tal como se utiliza en la presente, sola o como parte de otro grupo, se refiere a fluoro, cloro, bromo o yodo, prefiriéndose el fluoro o cloro.

La notación “mono- y polihalo alquiloC1-4”, tal como se utiliza en la presente sola, o como parte de otro grupo, se refiere a un alquilo C1-4, tal como se definió anteriormente, sustituido por 1, 2, 3 o cuando sea posible por más átomos de halo, tal como se definió anteriormente.

La notación “cicloalquilo C3-7”, tal como se utiliza en la presente, se refiere a un radical hidrocarburo cíclico saturado que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Un grupo cicloaquilo C3-7 particular es el ciclopropilo.

Las formas de N-óxido de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) comprenden aquellos compuestos de Fórmula (I) en donde uno o varios átomos de nitrógeno se oxidan para formar el denominado N-óxido, particularmente aquellos N-óxidos donde un átomo de nitrógeno en un radical piridinilo se oxida. Los N-óxidos pueden formarse siguiendo los procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. La reacción de N-oxidación puede llevarse a cabo generalmente haciendo reaccionar el material de partida de la Fórmula (I) con un peróxido

orgánico o inorgánico apropiado. Peróxidos inorgánicos apropiados comprenden, por ejemplo, peróxido de hidrógeno, peróxidos de metales alcalinos o metales alcalinos, por ejemplo, peróxido de sodio, peróxido de potasio/ peróxidos orgánicos apropiados pueden comprender peroxiácidos tales como, por ejemplo, ácido bencenocarboperoxoico o ácido bencenocarboperoxoico halo sustituido, por ejemplo, ácido 3-cloroperoxibenzoico (o ácido 3-cloroperbenzoico), ácidos peroxoalcanoicos, por ejemplo, ácido peroxoacético, alquilhidroperóxidos, por ejemplo, terc-butil hidroperóxido. Disolventes adecuados son, por ejemplo, agua, alcanoles inferiores, por ejemplo, etanol y similares, hidrocarburos, por ejemplo, tolueno, cetonas, por ejemplo, 2-butanona, hidrocarburos halogenados, por ejemplo, diclorometano y mezclas de dichos disolventes.



En una realización particular, la invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I) donde R2 es y el resto de las variables son tal como se describe en la presente.

Siempre que se utiliza en la presente invención, el término "sustituido" hace referencia, a menos que se indique lo contrario o sea claro a partir del contexto, a que uno o más hidrógenos, preferiblemente de 1 a 3 hidrógenos, más preferiblemente de 1 a 2 hidrógenos, más preferiblemente 1 hidrógeno, en el átomo o radical indicado en la expresión que utiliza el término "sustituido" son reemplazados por una selección del grupo indicado, siempre que no se exceda la valencia normal y que la sustitución resulte en un compuesto químicamente estable, es decir, un compuesto que es lo suficientemente fuerte como para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción y la formulación en un agente terapéutico.

El término "sujeto", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un animal, preferentemente un mamífero, más preferentemente un ser humano, que es o que ha sido objeto de tratamiento, observación o experimentación.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz", tal como se utiliza en la presente, se refiere a una cantidad de compuesto o agente farmacéutico activo que estimula la respuesta biológica o medicinal en un sistema tisular, animal o humano, la cual un investigador, veterinario, médico u otro profesional sanitario desea obtener, que incluye aliviar los síntomas de la enfermedad o trastorno que se esté tratando.

Se pretende que el término "composición", tal como se utiliza en la presente, abarque un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como también cualquier producto que sea el resultado, directo o indirecto, de combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

Se apreciará que algunos de los compuestos de fórmula (I) y sus solvatos y sales de adición farmacéuticamente aceptables pueden contener uno o más centros de quiralidad y existir como formas estereoisoméricas.

La expresión “compuestos de la invención”, tal como se utiliza en la presente, se pretende que incluya el compuesto de fórmula (I) y sus sales y solvatos.

Tal como se utiliza en la presente, cualquier fórmula química con enlaces que se muestran solo como líneas continuas y no como enlaces en forma de cuña continua o en forma de cuña discontinua, o que se indica de otro modo que tienen una configuración particular (por ejemplo, R, S) alrededor de uno o más átomos, contempla cada estereoisómero o mezcla de dos o más estereoisómeros posible.

Anteriormente y en lo sucesivo en la presente, se pretende que la expresión "compuesto de fórmula (I)" incluya los estereoisómeros y las formas tautoméricas de este.

Las expresiones “estereoisómeros”, “formas estereoisoméricas” o “formas estereoquímicamente isoméricas” anteriormente o en lo sucesivo en la presente se utilizan indistintamente.

La invención incluye todos los estereoisómeros de los compuestos de la invención, ya sea como un estereoisómero puro o como una mezcla de dos o más estereoisómeros.

Los enantiómeros son estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles el uno del otro. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es un racemato o mezcla racémica.

Los diastereómeros (o diastereoisómeros) son estereoisómeros que no son enantiómeros, es decir, que no están relacionados como imágenes especulares. Si un compuesto contiene un doble enlace, los sustituyentes pueden estar en la configuración E o Z.

Los sustituyentes en radicales (parcialmente) saturados cíclicos bivalentes pueden tener tanto la configuración cis como la trans, por ejemplo, si un compuesto contiene un grupo cicloalquilo disustituido, los sustituyentes pueden estar tanto en la configuración cis como en la trans.

Por lo tanto, la invención incluye enantiómeros, diastereoisómeros, racematos, isómeros E, isómeros Z, isómeros cis, isómeros trans y mezclas de los mismos, siempre que sea posible desde un punto de vista químico.

El signficado de todos dichos términos, es decir, enantiómeros, diastereoisómeros, racematos, isómeros E, isómeros Z, isómeros cis, isómeros trans y mezclas de los mismos, es conocido por los expertos en la técnica.

La configuración absoluta se especifica de acuerdo con el sistema de Cahn-Ingold-Prelog. La configuración en un átomo asimétrico es especificada por R o S. Los estereoisómeros resueltos cuya configuración absoluta no se conoce pueden ser designados por medio de (+) o (-), dependiendo de la dirección en la que rotan la luz polarizada en el plano. Por ejemplo, los enantiómeros resueltos cuya configuración absoluta se desconoce se pueden designar como (+) o (-) dependiendo de la dirección en la cual hagan rotar el plano de la luz polarizada.

Cuando se identifica un estereoisómero específico, esto quiere decir que dicho estereoisómero está sustancialmente exento, es decir, asociado con menos de un 50%, preferentemente menos de un 20%, más preferentemente menos de un 10%, aún más preferentemente menos de un 5%, en particular menos de un 2% y aún más preferentemente menos de un 1%, de los otros isómeros. Por lo tanto, cuando un compuesto de fórmula (I) se especifica, por ejemplo, como (R), esto quiere decir que el compuesto está sustancialmente exento del isómero (S); cuando un compuesto de fórmula (I) se especifica, por ejemplo, como E, esto quiere decir que el compuesto está sustancialmente exento del isómero Z; cuando un compuesto de fórmula (I) se especifica, por ejemplo, como cis, esto quiere decir que el compuesto está sustancialmente exento del isómero trans.

Algunos de los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) también pueden existir en su forma tautomérica. Dichas formas, en la medida que puedan existir, aunque no se indique explícitamente en la fórmula anterior, deben incluirse dentro del alcance de la presente invención.

De esto se desprende que un solo compuesto puede existir tanto en formas estereoisoméricas como tautoméricas.

Para uso terapéutico, las sales de los compuestos de Fórmula (I) son aquellas en las que el contraión es farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, las sales de ácidos y bases que no son farmacéuticamente aceptables también pueden ser útiles, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto farmacéuticamente aceptable. Todas las sales, ya sea farmacéuticamente aceptables o no, se incluyen dentro del ámbito de la presente invención.

Se pretende que las sales de adición de ácidos y bases farmacéuticamente aceptables tal como se mencionan anteriormente o en lo sucesivo en la presente comprendan las formas salinas de adición de ácidos y bases atóxicas terapéuticamente activas que los compuestos de Fórmula (I) sean capaces de formar. Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables se pueden obtener convenientemente tratando la forma básica con un ácido adecuado de este tipo. Los ácidos apropiados comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como ácidos hidrohálicos, por ejemplo, ácido clorhídrico o bromhídrico, ácido sulfúrico, nítrico, fosfórico y similares; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácido acético, propanoico, hidroxiacético, láctico, pirúvico, oxálico (es decir, etanodioico), malónico, succínico (es decir, ácido butanodioico), maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, ciclámico, salicílico, p-aminosalicílico, pamoico y ácidos similares. A la inversa, dichas formas salinas se pueden convertir en la forma básica libre tratándolas con una base adecuada.

Los compuestos de Fórmula (I) que contienen un protón ácido también se pueden convertir en sus formas salinas de adición de amina o metal atóxicas tratándolas con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas. Las formas de sal de base apropiadas comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metal alcalino o alcalinotérreo, por ejemplo, sales de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio y similares, sales con bases orgánicas, por ejemplo, aminas alifáticas y aromáticas primarias, secundarias y terciarias tales como metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, los cuatro isómeros de butilamina, dimetilamina, dietilamina, dietanolamina, dipropilamina, diisopropilamina, di-n-butilamina, pirrolidina, piperidina, morfolina, trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, quinuclidina, piridina, quinolina e isoquinolina; la benzatina, N-metil-D-glucamina, sales de hidrabamina y sales con aminoácidos tales como, por ejemplo, arginina, lisina y similares. Por el contrario, la forma salina puede convertirse en la forma ácida libre tratándola con ácido.

El término solvato comprende las formas de adición de disolventes, así como las sales de las mismas, que los compuestos de Fórmula (I) pueden formar. Algunos ejemplos de dichas formas de adición de disolventes son, por ejemplo, hidratos, alcoholatos y similares.

En el marco de la presente solicitud, un elemento, en particular cuando se menciona en relación con un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), comprende todos los isótopos y mezclas isotópicas de este elemento, ya sea de origen natural o producidos sintéticamente, con abundancia natural o en forma isotrópicamente enriquecida, por ejemplo 2H. Los compuestos radioetiquetados de Fórmula (I) pueden comprender un isótopo radiactivo seleccionado del grupo de 3H, 11C, 14C, 18F, 122I, 123I, 125I, 131I, 75Br, 76Br, 77Br y 82Br. Preferentemente, el isótopo radioactivo se selecciona del grupo constituido por 3H, 11C y 18F.

Preparación

Los compuestos de acuerdo con la invención, por lo general, se pueden preparar mediante una sucesión de pasos, con cada uno de los cuales estará familiarizado un experto en la técnica. En particular, los compuestos se pueden preparar de acuerdo con los siguientes métodos de síntesis.

La preparación general de algunos ejemplos típicos de los compuestos de Fórmula (I) se describe más adelante y en los ejemplos específicos, y generalmente se preparan a partir de los materiales de partida que están disponibles en el mercado o se preparan mediante procesos sintéticos estándar comúnmente utilizados por los expertos en la técnica. Los siguientes esquemas solo representan ejemplos de la invención y no limitan la invención de modo alguno.

Alternativamente, los compuestos de la presente invención también pueden prepararse por protocolos de reacción análogos, tal como se describe en los esquemas generales a continuación, combinados con procesos sintéticos estándar comúnmente utilizados por los expertos en la técnica de la química orgánica.

Los compuestos de la Fórmula (I) pueden sintetizarse en forma de mezclas racémicas de enantiómeros que pueden separarse uno del otro siguiendo los procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Los compuestos racémicos de Fórmula (I) pueden convertirse en las formas salinas diastereoisoméricas correspondientes por reacción con un ácido quiral adecuado. Dichas formas salinas diastereoméricas se separan posteriormente, por ejemplo, mediante una cristalización fraccionada o selectiva, y los enantiómeros se liberan de estas con álcali. Una forma alternativa de separar las formas enantioméricas de los compuestos de Fórmula (I) implica cromatografía líquida usando una fase estacionaria quiral o cromatografía de fluidos supercríticos (SFC) quiral. Dichas formas estereoquímicamente isoméricas puras también pueden obtenerse a partir de las formas estereoquímicamente isoméricas puras correspondientes de los materiales de partida adecuados, siempre que la reacción tenga lugar de manera estereoespecífica.

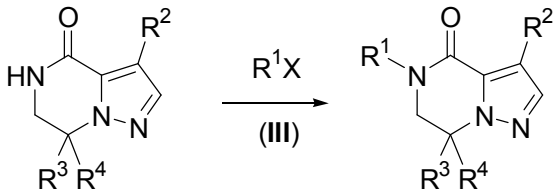
La configuración absoluta de los compuestos de la invención que se indica en la presente se determinó por análisis de la mezcla racémica mediante cromatografía de fluidos supercríticos (SFC) seguida por comparación de SFC del o los enantiómeros separados que se obtuvieron mediante síntesis asimétrica o mediante separación quiral de mezclas, seguida de un análisis de dicroismo circular vibratorio (VCD) del o los enantiómeros particulares.

A. Preparación de los compuestos finales

Procedimiento experimental 1

Los compuestos finales de acuerdo con la Fórmula (I) pueden prepararse mediante una reacción de acoplamiento Goldberg de un compuesto de Fórmula (II) con un aril haluro apropiado de Fórmula (III) donde X es halo, en particular bromo o yodo, de acuerdo con las condiciones conocidas por los expertos en la técnica. Dichas condiciones incluyen, por ejemplo, el uso de un catalizador de cobre(I) adecuado tal como yoduro de cobre(I), en presencia de un ligando, tal como *N*,*N*'-dimetiletilendiamina, en presencia de una base, tal como carbonatos inorgánicos, por ejemplo, carbonato de sodio (Na_2CO_3) o carbonato de potasio (K_2CO_3), en un disolvente adecuado, tal como tolueno o una mezcla de tolueno y *N*,*N*-dimetilformamida (DMF), en condiciones de reacción adecuadas, tal como a una temperatura conveniente, normalmente en el rango entre 100°C y 140°C, en particular 110°C, durante un período de tiempo para asegurar que se complete la reacción. Un compuesto de Fórmula (III) puede obtenerse del mercado o realizarse de acuerdo con los procedimientos conocidos en la técnica. En el Esquema de Reacción 1, todas las variables se definen como en la Fórmula (I).

Esquema de reacción 1



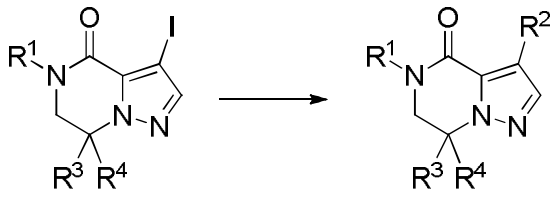
(**II**) (**I**)

Procedimiento experimental 2

De forma alternativa, los compuestos finales de acuerdo con la Fórmula (I) pueden prepararse mediante una reacción de acoplamiento de tipo Suzuki de un compuesto de Fórmula (IVa) con una especie de boro adecuada o un compuesto de Fórmula (IVb), en donde R7a y R8a pueden seleccionarse cada uno independientemente de H, alquiloC1-4 o R7a y R8a se toman juntos para formar por ejemplo un radical bivalente de Fórmula –CH2CH2–, -CH2CH2CH2– o –C(CH3)2C(CH3)2–, con un derivado de haluro de heteroarilo o haluro de arilo en presencia de un catalizador de paladio, de acuerdo con condiciones de reacción conocidas por el experto. Dichas condiciones de reacción incluyen el uso de un catalizador de paladio, tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) o un sistema

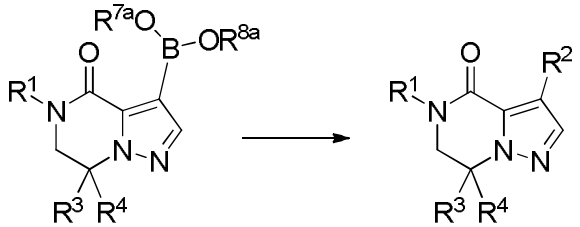
catalizador alternativo preparado in situ a partir de Pd(OAc)2 y PPh3, una base adecuada, tal como Na2CO3, K2CO3, NaOAc, NaHCO3 o K3PO4, y en un disolvente adecuado, tal como 1,4-dioxano, o una mezcla de dimetoxietano (DME) y agua. Desgasificar la mezcla de reacción con un gas inerte, tal como N2 o argón, y calentar la mezcla de reacción hasta alcanzar temperaturas altas, tal como temperatura de reflujo bajo calentamiento clásico o irradiación de microondas, en particular 80°C, puede mejorar el resultado de la reacción. En los Esquemas de Reacción 2a y 2b, todas las variables se definen como en la Fórmula (I).

Esquema de Reacción 2a

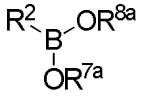


(IVa) (I)

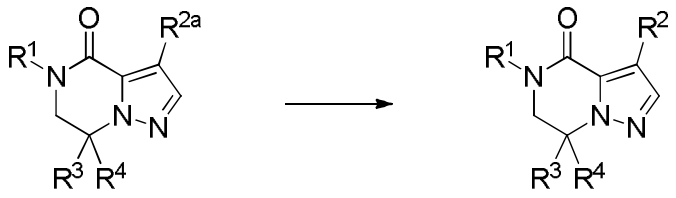
Esquema de Reacción 2b



(IVb) (I)

La especie de boro adecuada puede seleccionarse por ejemplo de un ácido borónico o un éster de boronato que, de forma conveniente, puede representarse como un compuesto de Fórmula (IIIa)  (IIIa), en donde R^2 es tal como se define en la Fórmula (I) en la presente y R^{7a} y R^{8a} pueden seleccionarse cada uno independientemente de H, alquiloC_{1-4} o R^{7a} y R^{8a} se toman juntos para formar por ejemplo un radical bivalente de Fórmula $–CH_2CH_2–$, $-CH_2CH_2CH_2–$ o $–C(CH_3)_2C(CH_3)_2–$. Un experto puede prever que la reacción en el Esquema de Reacción 2a también puede llevarse a cabo en condiciones similares, cuando el compuesto de Fórmula (IVa) tiene un grupo bromo en lugar de un grupo yodo. Dicha reacción puede representarse como en el Esquema de Reacción 2c, en donde el compuesto de Fórmula (IV), en donde R^{2a} es halo, en particular bromo o yodo y todas las otras variables son tal como se definen en la Fórmula (I), se somete a un acoplamiento de tipo Suzuki como se describe anteriormente en la presente.

Esquema de Reacción 2c



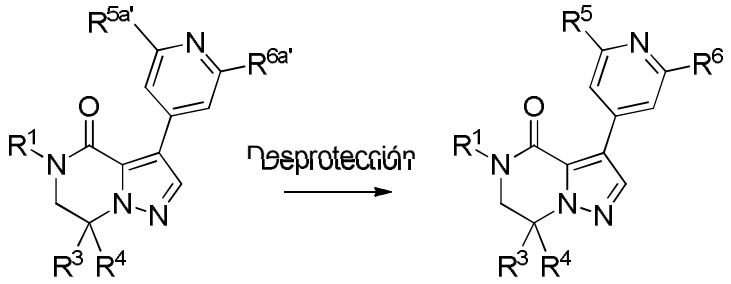
(IV) (I)

Procedimiento experimental 3

De forma alternativa, los compuestos finales de acuerdo con la Fórmula (I), en donde R^2 es un 4-piridinilo o 3-piridinilo opcionalmente sustituido, a los que se hace referencia en la presente como compuestos de Fórmula (Ia) o Fórmula (Ib), respectivamente, pueden prepararse mediante una reacción de desprotección de un compuesto de Fórmula (Ia-1) o un compuesto de Fórmula (Ia-2) siguiendo procedimientos conocidos en la técnica. Un compuesto de Fórmula (Ia) o un compuesto de Fórmula (Ib) puede obtenerse eliminando el grupo protector tal como por ejemplo un grupo protector Boc en el compuesto de Fórmula (Ia-1) o compuesto de Fórmula (Ia-2), en presencia de un medio

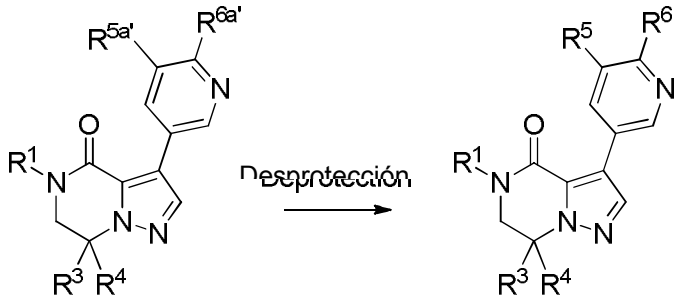
ácido, tal como ácido trifluoroacético, en un disolvente inerte tal como diclorometano (DCM), en condiciones de reacción adecuadas, tal como una temperatura conveniente, típicamente TA, durante un período de tiempo para asegurar que se complete la reacción. En los Esquemas de Reacción 3a y 3b, todas las variables se definen como en la Fórmula (I) y $R^{5a'}$ y $R^{6a'}$ incluyen los residuos indicados en el alcance como R^5 y R^6 así como sus formas protegidas.

Esquema de Reacción 3a



(Ia-1) **(Ia)**

Esquema de Reacción 3b

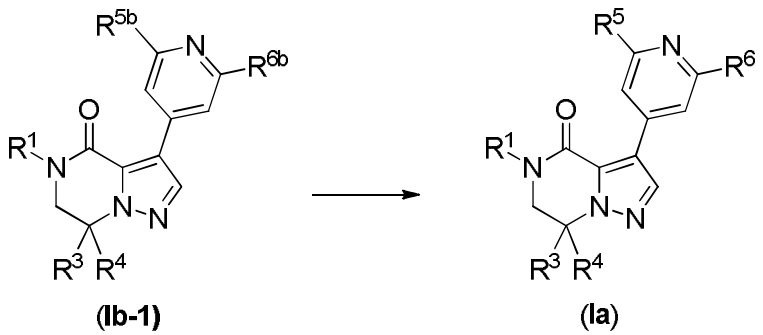


(Ia-2) **(Ib)**

Procedimiento experimental 4

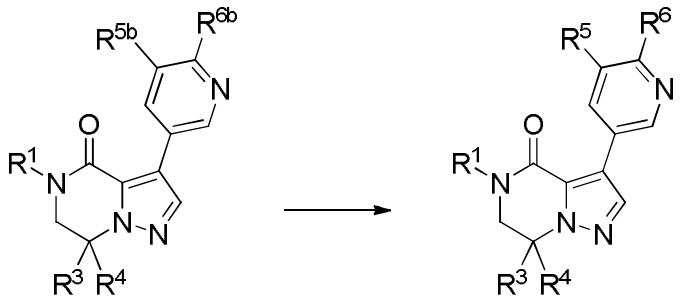
De forma alternativa, los compuestos finales de acuerdo con la Fórmula (Ia) y Fórmula (Ib) pueden prepararse mediante manipulación de un precursor adecuado de Fórmula (Ib-1) y de Fórmula (Ib-2) respectivamente, que tiene uno o más grupos funcionales que pueden convertirse en los residuos R^5 y R^6 mediante reacciones simples conocidas por el experto en la técnica, tal como por ejemplo introducción de un alcohol o una amina en presencia de una base y un disolvente adecuado o acilación con un cloruro de acilo en presencia de una base y un disolvente adecuado o reducción por ejemplo utilizando un agente de reducción adecuado tal como borohidruro de sodio, en un disolvente adecuado o mediante reacciones de acoplamiento cruzado conocidas por el experto en la técnica, tal como por ejemplo la reacción de Suzuki con una especie de boro adecuada o la reacción de Stille con una especie de estaño adecuada. En los Esquemas de Reacción 4a y 4b, todas las variables se definen como en la Fórmula (I) y R^{5b} y R^{6b} incluyen los residuos indicados en el alcance como R^5 y R^6 así como sus posibles precursores. El experto en la técnica reconocerá que deben elegirse condiciones de reacción adecuadas para diferentes combinaciones de R^{5b} y R^{6b}, para evitar reacciones secundarias no deseadas.

Esquema de Reacción 4a



(Ib-1) **(Ia)**

Esquema de Reacción 4b

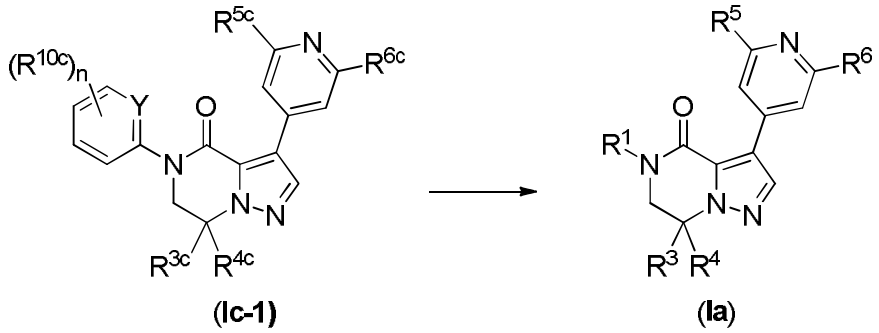


(**Ib-2**) (**Ib**)

Procedimiento experimental 5

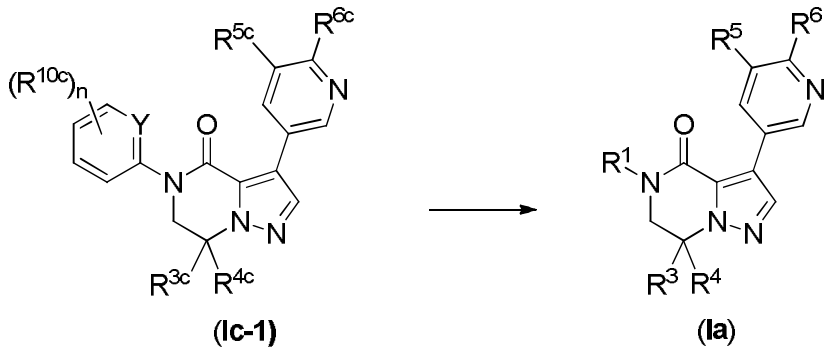
De forma alternativa, los compuestos finales de acuerdo con la Fórmula (Ia) y Fórmula (Ib) pueden prepararse respectivamente mediante una reacción de fluoración de un compuesto de Fórmula (Ic-1) y de Fórmula (Ic-2) en donde Y es N, CH o CR^{9c} y uno de R^{5c}, R^{6c}, R^{3c}, R^{4c}, R^{9c} yR^{10c} pueden seleccionarse cada uno independientemente de alquilC_{1-4}-OH o alquilC_{1-3}-CHO y al que se hace referencia en la presente como un compuesto de Fórmula (Ic-1) y compuesto de Fórmula (Ic-2) respectivamente. Un compuesto de Fórmula (Ic-1) o compuesto de Fórmula (Ic-2) puede tratarse en presencia de un agente de fluoración tal como por ejemplo ®Deoxofluor (Trifluoruro de [bis(2-metoxietil)amino]azufre) o trifluoruro de (dietilamino)azufre en un disolvente adecuado tal como por ejemplo DCM, y agitando la mezcla de reacción a TA. En los Esquemas de Reacción 5a y 5b, todas las variables se definen como en la Fórmula (I) y R^{5c}, R^{6c}, R^{3c}, y R^{4c} incluyen los residuos indicados en el alcance de Fórmula (I) como R^5, R^6, R^3 ,R^4 así como sus posibles precursores, y R^{9c} y R^{10c}, cuando está presente, incluyen los residuos indicados en el alcance de Fórmula (I) como sustituyentes en R^1 así como sus posibles precursores, en donde uno de R^{5c}, R^{6c}, R^{3c}, R^{4c}, y R^{9c} y R^{10c} cuando está presente, es alquilC_{1-4}-OH o alquilC_{1-3}-CHO y en $(R^{10d})_n$, n = 0-4.

Esquema de Reacción 5a



(**Ic-1**) (**Ia**)

Esquema de Reacción 5b



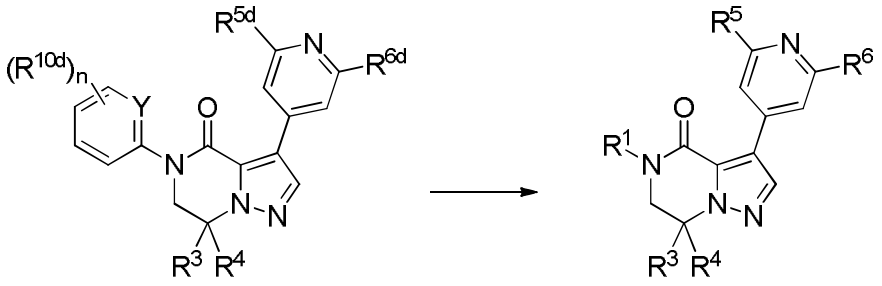
(**Ic-1**) (**Ia**)

Procedimiento experimental 6

De forma alternativa, los compuestos finales de acuerdo con la Fórmula (Ia) y Fórmula (Ib) pueden prepararse mediante manipulación de un precursor adecuado de Fórmula (Id-1) o de Fórmula (Id-2) respectivamente, en donde Y es N, CH o CR^{9d}, que tiene uno o más grupos funcionales, R^{5d}, R^{6d}, R^{9d} y R^{10d}, que pueden convertirse en los

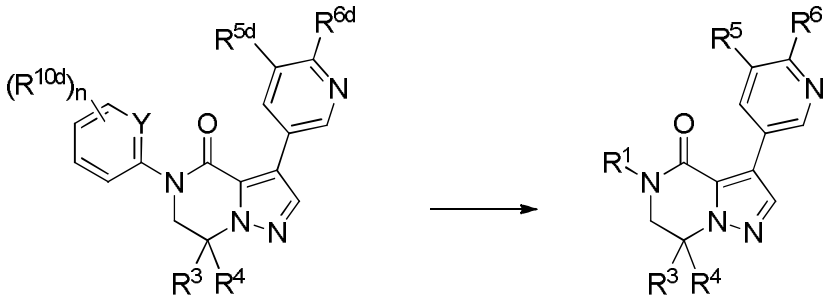
residuos R^5, R^6 y los sustituyentes de R^1 tal como se definen en la Fórmula (I) mediante reacciones simples conocidas por el experto en la técnica, tal como por ejemplo mediante reducción de un enlace doble con la correspondiente forma saturada, por ejemplo mediante hidrogenación catalítica. En los Esquemas de Reacción 6a y 6b, todas las variables se definen como en la Fórmula (I) y R^{5d} y R^{6d} incluyen los residuos indicados en el alcance como R^5, R^6 así como sus posibles precursores, y R^{9d} y R^{10d} cuando están presentes incluyen los sustituyentes de R^1 así como sus posibles precursores. El experto en la técnica reconocerá que deben elegirse condiciones de reacción adecuadas para diferentes R^{5d}, R^{6d}, R^{9d} y R^{10d} combinaciones para evitar reacciones secundarias no deseadas y en $(R^{10d})_n$, n = 0-4.

Esquema de Reacción 6a



(**Id-1**) (**Ia**)

Esquema de Reacción 6b

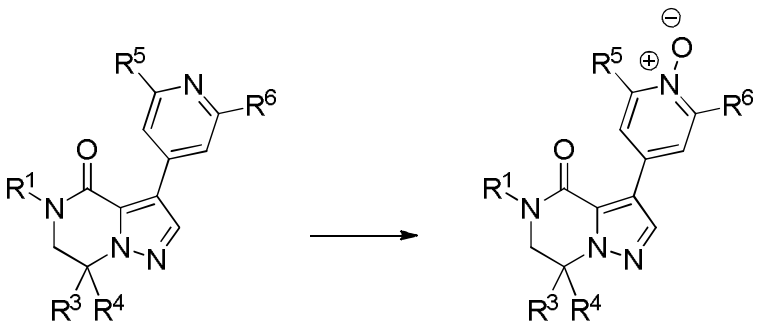


(**Id-1**) (**Ia**)

Procedimiento experimental 7

De forma alternativa, los compuestos finales de acuerdo con la Fórmula (Id) pueden prepararse mediante una reacción de oxidación de un compuesto de Fórmula (I) en presencia de un oxidante, tal como por ejemplo ácido 3-cloroperoxibenzoico y en un disolvente adecuado. En el Esquema de Reacción 7, todas las variables se definen como en la Fórmula (I).

Esquema de Reacción 7

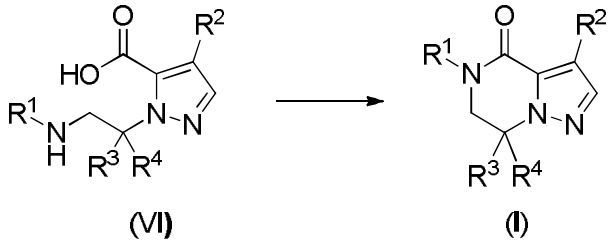


(**I**) (**Id**)

Procedimiento experimental 8

De forma alternativa, los compuestos finales de acuerdo con la Fórmula (I) pueden prepararse mediante amidación intramolecular comenzando a partir de un compuesto de Fórmula (VI). Típicamente, pueden aplicarse condiciones de amidación, tal como agitación de los materiales de partida, disueltos en un disolvente adecuado, tal como DMF, en presencia de un agente de acoplamiento, tal como HATU (2-(7-aza-1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio hexafluorofosfato) y en presencia de una base, tal como TEA (trietilamina). En el Esquema de Reacción 8, todas las variables se definen como en la Fórmula (I).

Esquema de Reacción 8

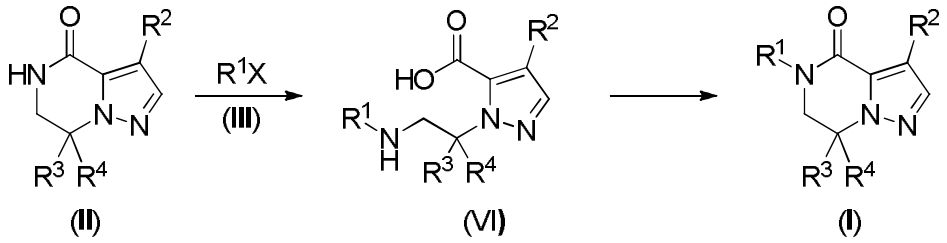


(VI) (I)

Procedimiento experimental 9

De forma alternativa, los compuestos finales de acuerdo con la Fórmula (I) pueden prepararse en un solo paso comenzando a partir de un compuesto de Fórmula (II). Primero, una reacción de sustitución nucleofílica de un compuesto de Fórmula (II) con un haluro de (hetero)arilo apropiado de Fórmula (III) en donde X es halo en presencia de una base tal como por ejemplo hidruro de sodio en un disolvente adecuado tal como por ejemplo DMF, y luego un acoplamiento de tipo peptídico intramolecular del compuesto de Fórmula (VI) aplicando condiciones de acoplamiento de tipo peptídico típicas. Típicamente, pueden aplicarse condiciones de acoplamiento de péptidos, tal como agitación de los materiales de partida, disueltos en un disolvente adecuado, tal como DMF, en presencia de un agente de acoplamiento de péptidos, tal como HATU y en presencia de una base, tal como TEA. En el Esquema de Reacción 9, todas las variables se definen como en la Fórmula (I).

Esquema de Reacción 9



(II) (III) (VI) (I)

De forma alternativa, los compuestos finales de acuerdo con la Fórmula (I) pueden prepararse en un solo paso comenzando a partir de un compuesto de Fórmula (II). Primero mediante una reacción de acoplamiento de un compuesto de Fórmula (II) con un haluro de heteroarilo apropiado de Fórmula (III) en donde X es halo en presencia de un catalizador de paladio, tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0), en presencia de un ligando, tal como 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno, en presencia de una base, tal como Cs_2CO_3 y en un disolvente adecuado, tal como 1,4-dioxano, en condiciones de reacción adecuadas, tal como una temperatura conveniente, típicamente entre 100°C y 140°C, durante un período de tiempo para asegurar que se complete la reacción, y luego un acoplamiento de tipo peptídico intramolecular del compuesto de Fórmula (VI) aplicando condiciones de acoplamiento de tipo peptídico típicas. Típicamente, pueden aplicarse condiciones de acoplamiento de péptidos, tal como agitación de los materiales de partida, disueltos en un disolvente adecuado, tal como DMF, en presencia de un agente de acoplamiento de péptidos, tal como HATU y en presencia de una base, tal como TEA. En el Esquema de Reacción 9, todas las variables se definen como en la Fórmula (I).

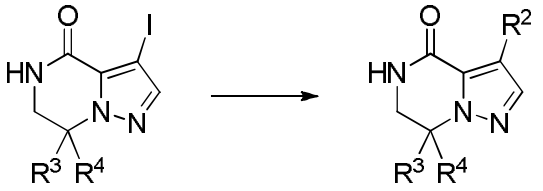
B. Preparación de los compuestos intermedios

Procedimiento experimental 10

El compuesto intermedio de acuerdo con la Fórmula (II) (Esquema de Reacción 10a) puede prepararse siguiendo procedimientos conocidos en la técnica, tal como mediante sometimiento de un compuesto intermedio de Fórmula (Va) a una reacción de acoplamiento de tipo Suzuki en condiciones conocidas para un experto. Dichas condiciones incluyen, por ejemplo, hacer reaccionar el compuesto intermedio de Fórmula (Va) con una especie de boro adecuada, tal como por ejemplo un ácido borónico o un éster de boronato, por ejemplo como se describe en el Procedimiento Experimental 2 anteriormente en la presente, en presencia de un catalizador de paladio, tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) o un sistema catalizador alternativo preparado *in situ* a partir de $Pd(OAc)_2$ y PPh_3,

una base adecuada, tal como Na_2CO_3, K_2CO_3, $NaHCO_3$ y K_3PO_4, y en un disolvente adecuado, tal como 1,4-dioxano, o una mezcla de DME y agua. Desgasificar la mezcla de reacción con un gas inerte, tal como N_2 o argón, y calentar la mezcla de reacción hasta alcanzar temperaturas altas, tal como temperatura de reflujo, en particular 80°C, puede mejorar el resultado de la reacción. En el Esquema de Reacción 10a, todas las variables se definen como en la Fórmula (I).

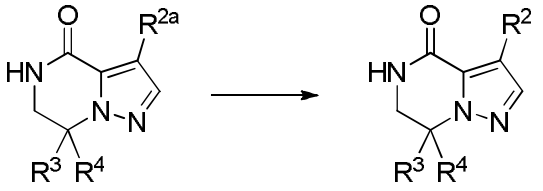
Esquema de Reacción 10a



(Va) (II)

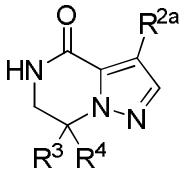
Un experto puede prever que la reacción en el Esquema de Reacción 10a también puede llevarse a cabo en condiciones similares, cuando el compuesto de Fórmula (Va) tiene un grupo bromo en lugar de un grupo yodo. Dicha reacción puede representarse como en el Esquema de Reacción 10b, en donde el compuesto de Fórmula (V), en donde R^{2a} es halo, en particular bromo o yodo y todas las otras variables son tal como se definen en la Fórmula (I), se somete a un acoplamiento de tipo Suzuki como se describe anteriormente en la presente.

Esquema de Reacción 10b



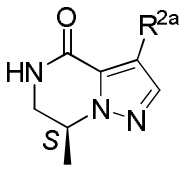
(V) (II)

En un aspecto particular, la invención por lo tanto se refiere a un compuesto intermedio de Fórmula (V), en donde R^{2a} es halo, en particular Br o I



(V).

En una realización particular, la invención se refiere a un compuesto intermedio de Fórmula (V'), en donde R^{2a} es halo, en particular, Br (al que se hace referencia en la presente como compuesto (I-13a) o I (al que se hace referencia en la presente como compuesto (I-13))



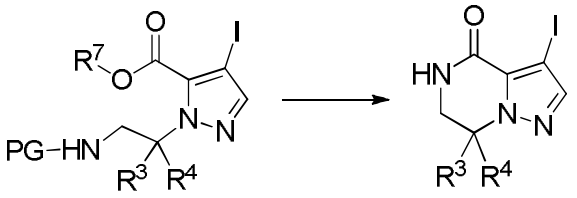
(V').

Procedimiento experimental 11

El compuesto intermedio de Fórmula (Va) o de Fórmula (V) puede prepararse eliminando el grupo protector, por ejemplo un grupo Boc, en un intermedio de Fórmula (VIa) o de Fórmula (VIb), respectivamente, por ejemplo en presencia de un medio ácido, tal como ácido clorhídrico, en un disolvente inerte tal como 1,4-dioxano o acetonitrilo o acetato de etilo (EtOAc), en condiciones de reacción adecuadas, tal como una temperatura conveniente, tal como de 15 a 80°C, típicamente 80°C o de 15-30°C dependiendo del sistema disolvente, durante un período de tiempo para asegurar que se complete la reacción con posterior tratamiento con una base tal como Na_2CO_3, K_2CO_3 o $NaHCO_3$, en condiciones de reacción adecuadas, tal como una temperatura conveniente, típicamente en el rango entre 0°C y 40°C, en particular de 15 a 30°C, durante un período de tiempo para asegurar que se complete la reacción. En los

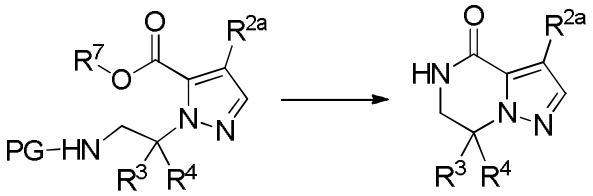
Esquemas de Reacción 11a y 11b, R^{2a} es halo, en particular bromo o yodo, R^7 es alquiloC_{1-4}, PG es un grupo protector, por ejemplo Boc, y todas las otras variables se definen como en la Fórmula (I).

Esquema de Reacción 11a



(**VIa**) (**Va**)

Esquema de Reacción 11b



(**VIb**) (**V**)

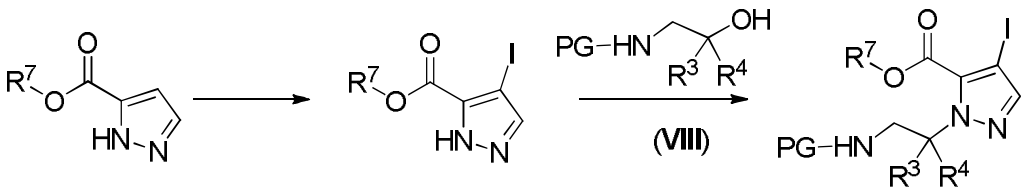
Procedimiento experimental 12

El compuesto intermedio de Fórmula (VIa) o (VIb) en donde R^7 es alquiloC_{1-4} y PG es un grupo protector, por ejemplo Boc, puede prepararse mediante una reacción de tipo Mitsunobu entre un compuesto intermedio de Fórmula (VIIa) o (VII) respectivamente, y un alcohol apropiado de Fórmula (VIII), en presencia de una triarilfosfina adecuada, tal como típicamente 1.5 equivalentes de trifenilfosfina, o una trialquilfosfina adecuada, y un reactivo dialquil azodicarboxilato adecuado, tal como típicamente 1.5 equivalentes de di-*terc*-butil azodicarboxilato o dietil azodicarboxilato, en un disolvente inerte adecuado, tal como tetrahidrofurano (THF), en condiciones de reacción adecuadas, tal como una temperatura conveniente, típicamente en el rango entre 0°C y TA, por ejemplo 20°C, durante un período de tiempo para asegurar que se complete la reacción. Un compuesto intermedio de Fórmula (VIII) puede obtenerse comercialmente o sintetizarse de acuerdo con procedimientos descritos en la bibliografía.

El compuesto intermedio de Fórmula (VIIa) en donde R^7 es alquiloC_{1-4}, puede prepararse *mediante* una reacción de halogenación del intermedio de Fórmula (IX) con un reactivo de halogenación tal como *N*-yodosuccinimida, en un disolvente inerte tal como diclorometano, en condiciones de reacción adecuadas, tal como una temperatura conveniente, típicamente TA, durante un período de tiempo para asegurar que se complete la reacción. El compuesto intermedio de Fórmula (VII), en donde R^7 es metilo y R^{2a} es bromo, puede obtenerse comercialmente y es un material particularmente preferido para su uso en la síntesis, incluida gran escala, de una variedad de los compuestos finales de Fórmula (I) de acuerdo con los procedimientos generales descritos en la presente. Un compuesto intermedio de Fórmula (IX) puede obtenerse comercialmente o sintetizarse de acuerdo con procedimientos descritos en la bibliografía.

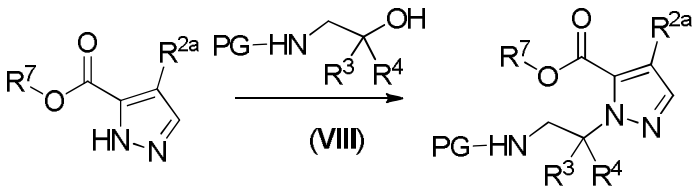
En el Esquema de Reacción 12a y 12b, R^{2a} es halo, en particular bromo o yodo, R^7 es alquiloC_{1-4}, PG es un grupo protector, tal como por ejemplo Boc, y todas las otras variables se definen como en la Fórmula (I).

Esquema de Reacción 12a



(**IX**) (**VIIa**) (**VIII**) (**VIa**)

Esquema de Reacción 12b

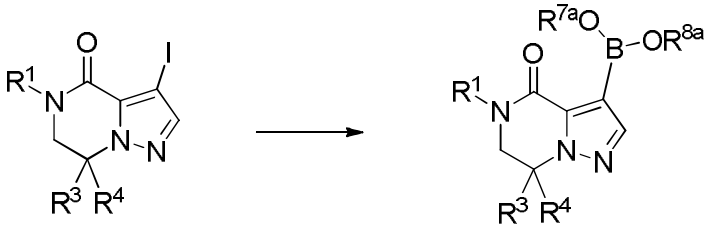


(VII) (VIII) (VIIb)

Procedimiento experimental 13

El compuesto intermedio de Fórmula (IVb) puede prepararse *mediante* una reacción de formación de éster borónico o ácido borónico comenzando a partir de un intermedio de Fórmula (IVa) con un agente de transmetalación tal como por ejemplo BuLi o un reactivo de Grignard, incluyendo un ejemplo particular de reactivos solución de complejo de cloruro de isopropilmagnesio y cloruro de litio y una especie de boro tal como 2-*iso*propoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano, en un disolvente inerte tal como THF anhidro, en condiciones de reacción adecuadas, tal como una temperatura conveniente, típicamente -25°C, durante un período de tiempo para asegurar que se complete la reacción. Dependiendo de las condiciones de reacción, se obtienen éster borónico o ácido borónico. En el Esquema de Reacción 13, R^{7a} y R^{8a} son H o alquilC_{1-4} o R^{7a} y R^{8a} se toman juntos para formar por ejemplo un radical bivalente de Fórmula $–CH_2CH_2–$, $-CH_2CH_2CH_2–$ o $–C(CH_3)_2C(CH_3)_2–$, y todas las otras variables se definen como en la Fórmula (I).

Esquema de Reacción 13

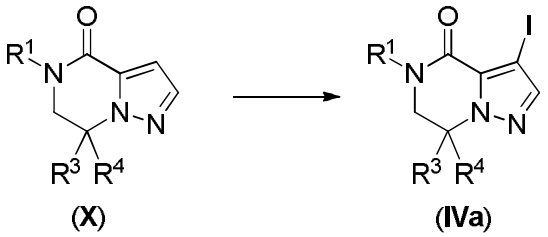


(IVa) (IVb)

Procedimiento experimental 14

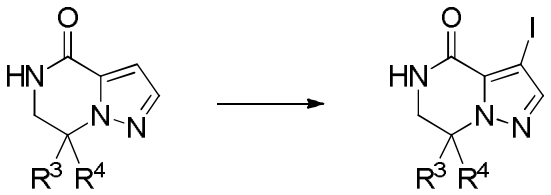
El compuesto intermedio de Fórmula (IVa) puede prepararse *mediante* una reacción de halogenación de un intermedio de Fórmula (X) con un reactivo de halogenación tal como yodo, en presencia de nitrato de amonio y cerio (IV) y en un disolvente inerte tal como acetonitrilo, en condiciones de reacción adecuadas, tal como una temperatura conveniente, típicamente 70°C, durante un período de tiempo para asegurar que se complete la reacción. De forma análoga, el compuesto intermedio de Fórmula (Va) puede prepararse a partir del intermedio de Fórmula (XI). En los Esquemas de Reacción 14a y 14b, todas las variables se definen como en la Fórmula (I).

Esquema de Reacción 14a



(X) (IVa)

Esquema de Reacción 14b

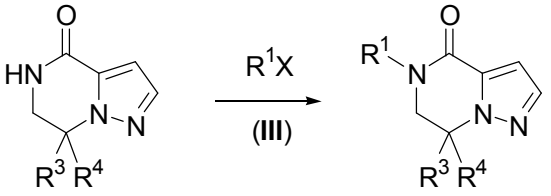


(**XI**) (**Va**)

Procedimiento experimental 15

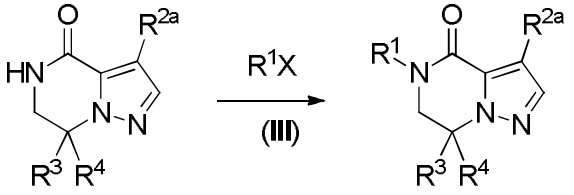
El compuesto intermedio de Fórmula (X) puede prepararse mediante una reacción de acoplamiento de un compuesto intermedio de Fórmula (XI) con un haluro de heteroarilo/arilo apropiado de Fórmula (III) en donde X es halo con un catalizador de cobre (I) adecuado tal como yoduro de cobre (I), en presencia de un ligando, tal como *N*,*N*'-dimetiletilendiamina, en presencia de una base, tal como Na_2CO_3, en un disolvente adecuado, tal como tolueno, en condiciones de reacción adecuadas, tal como una temperatura conveniente, típicamente entre 100°C y 140°C, durante un período de tiempo para asegurar que se complete la reacción. De forma análoga, el compuesto intermedio de Fórmula (IV) puede prepararse a partir del intermedio de Fórmula (V). Un compuesto intermedio de Fórmula (III) puede obtenerse comercialmente. En los Esquemas de Reacción 15a y 15b, todas las variables se definen como en la Fórmula (I) y R^{2a} es halo, en particular bromo o yodo.

Esquema de Reacción 15a



(**XI**) (**III**) (**X**)

Esquema de Reacción 15b

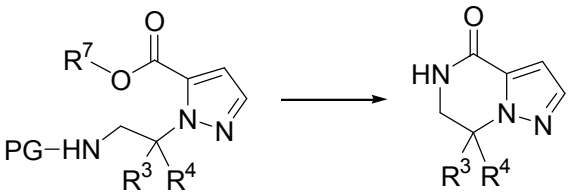


(**V**) (**III**) (**IV**)

Procedimiento experimental 16

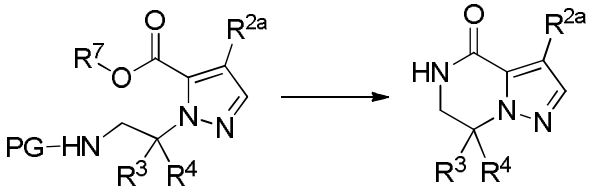
El compuesto intermedio de Fórmula (XI) puede prepararse eliminando el grupo protector en un intermedio de Fórmula (XII), por ejemplo en presencia de un medio ácido, tal como ácido clorhídrico, en un disolvente inerte tal como 1,4-dioxano, en condiciones de reacción adecuadas, tal como una temperatura conveniente, típicamente 80°C, durante un período de tiempo para asegurar que se complete la reacción con posterior tratamiento con una base, tal como Na_2CO_3 o $NaHCO_3$, en condiciones de reacción adecuadas, tal como una temperatura conveniente, típicamente entre 0°C y 40°C, durante un período de tiempo para asegurar que se complete la reacción. De forma análoga, el compuesto intermedio de Fórmula (V) puede prepararse a partir del intermedio de Fórmula (VIb). En los Esquemas de Reacción 16a y 16b, R^{2a} es halo, en particular bromo o yodo, R^7 es alquiloC_{1-4}, PG es un grupo protector y todas las otras variables se definen como en la Fórmula (I).

Esquema de Reacción 16a



(**XII**) (**XI**)

Esquema de Reacción 16b

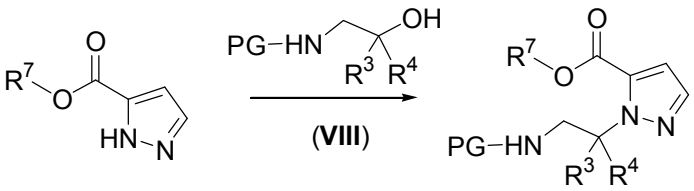


(**VIb**) (**V**)

Procedimiento experimental 17

El compuesto intermedio de Fórmula (XII) en donde R^7 es alquiloC_{1-4} y PG es un grupo protector, puede prepararse mediante una reacción de tipo Mitsunobu entre un compuesto de Fórmula (IX) y un alcohol apropiado de Fórmula (VIII), en presencia de una triarilfosfina adecuada, tal como trifenilfosfina, o una trialquilfosfina adecuada, y un reactivo dialquil azodicarboxilato adecuado, tal como di-*terc*-butil azodicarboxilato, en un disolvente inerte adecuado, tal como THF, en condiciones de reacción adecuadas, tal como una temperatura conveniente, típicamente TA, durante un período de tiempo para asegurar que se complete la reacción. Los compuestos intermedios de Fórmula (IX) y de Fórmula (VIII) pueden obtenerse comercialmente o sintetizarse de acuerdo con procedimientos descritos en la bibliografía. En el Esquema de Reacción 17, R^7 es alquiloC_{1-4}, PG es un grupo protector y todas las otras variables se definen como en la Fórmula (I).

Esquema de Reacción 17

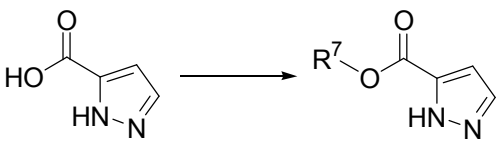


(**IX**) (**VIII**) (**XII**)

Procedimiento experimental 18

El compuesto intermedio de Fórmula (IX) en donde R^7 es alquiloC_{1-4} puede obtenerse mediante esterificación del compuesto intermedio de Fórmula (XIII) comercialmente disponible, mediante métodos conocidos por el experto en la técnica, o puede estar comercialmente disponible. La reacción puede llevarse a cabo por ejemplo en presencia de un agente ácido, tal como ácido sulfúrico, y un alcohol, tal como EtOH, en un disolvente adecuado, tal como EtOH, en condiciones de reacción adecuadas, tal como una temperatura conveniente, típicamente entre 80°C y 100°C, durante un período de tiempo para asegurar que se complete la reacción. En el Esquema de Reacción 18, R^7 es alquiloC_{1-4}.

Esquema de Reacción 18

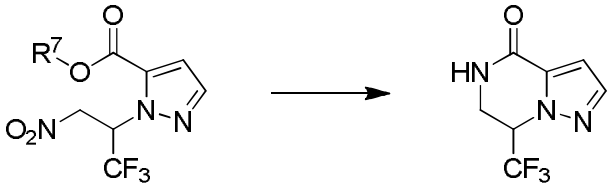


(**XIII**) (**IX**)

Procedimiento experimental 19

El compuesto intermedio de Fórmula (XI) en donde R^3 es H y R^4 es CF_3 al que en la presente se hace referencia como compuestos de Fórmula (XIa) puede prepararse mediante hidrogenación de un intermedio de Fórmula (XIV) con posterior ciclización intramolecular de un solo paso, en presencia de un catalizador de hidrogenación, tal como Pd/C (paladio sobre carbono), en una atmósfera de hidrógeno generada utilizando formiato de amonio, en un disolvente inerte tal como MeOH, en condiciones de reacción adecuadas, tal como una temperatura conveniente, típicamente 70°C, durante un período de tiempo para asegurar que se complete la reacción. En el Esquema de Reacción 19, R^7 es alquilC_{1-4}.

Esquema de Reacción 19

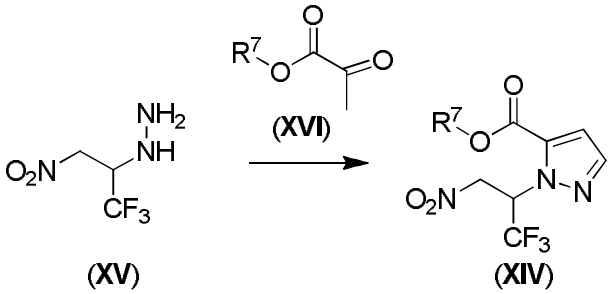


(**XIV**) (**XIa**)

Procedimiento experimental 20

El compuesto intermedio de Fórmula (XIV) en donde R^7 es alquilC_{1-4}, puede prepararse mediante una reacción intermolecular entre una hidrazina apropiada de Fórmula (XV), en presencia de un cetoéster adecuado de Fórmula (XVI), tal como etil piruvato, en un disolvente inerte adecuado, tal como EtOH, en condiciones de reacción adecuadas, tal como una temperatura conveniente, típicamente TA, durante un período de tiempo para asegurar que se complete la reacción. El compuesto intermedio de Fórmula (XVI) puede obtenerse comercialmente o sintetizarse de acuerdo con procedimientos descritos en la bibliografía. En el Esquema de Reacción 20, R^7 es alquilC_{1-4}.

Esquema de Reacción 20



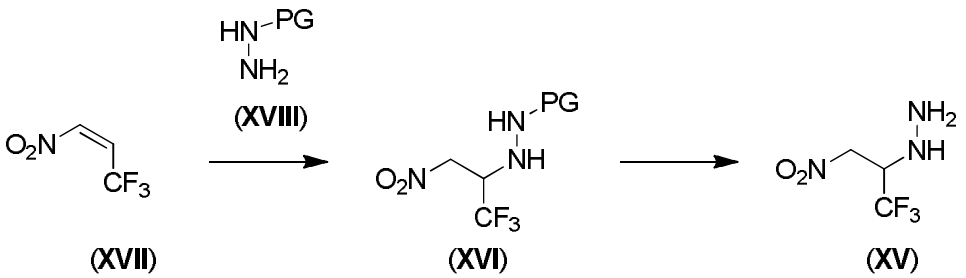
(**XV**) (**XVI**) (**XIV**)

Procedimiento experimental 21

El compuesto intermedio de Fórmula (XV) puede prepararse mediante una reacción de desprotección de un compuesto de Fórmula (XVI) siguiendo procedimientos conocidos en la técnica. Un compuesto de Fórmula (XV) puede obtenerse eliminando el grupo protector tal como por ejemplo un grupo protector Boc en el compuesto de Fórmula (XVI), en presencia de un medio ácido, tal como ácido clorhídrico, en un disolvente inerte tal como MeOH, en condiciones de reacción adecuadas, tal como una temperatura conveniente, típicamente TA, durante un período de tiempo para asegurar que se complete la reacción.

El compuesto intermedio de Fórmula (XVI) puede obtenerse mediante adición de una hidrazina protegida de Fórmula (XVIII) a 3,3,3-trifluoro-1-nitro-prop-1-eno (XVII) (preparado como se describe en *J. Fluorine Chem.* **2008**, 767-774). En el Esquema de Reacción 21, PG es un grupo protector, por ejemplo BOC.

Esquema de Reacción 21



(**XVII**) (**XVIII**) (**XVI**) (**XV**)

Para obtener las formas de sal HCl de los compuestos, pueden usarse varios procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. En un procedimiento típico, por ejemplo, la base libre puede disolverse en DIPE o Et_2O y posteriormente puede agregarse por goteo una solución de HCl 6N en 2-propanol, solución de HCl 4N en dioxano, o una solución de HCl 1N en Et_2O. Las mezclas normalmente se agitan durante 10 minutos, después de lo cual el producto puede filtrarse. La sal HCl normalmente se seca al vacío.

Los expertos en la técnica apreciarán que, en los procesos descritos anteriormente, es posible que sea necesario bloquear los grupos funcionales de compuestos intermedios con grupos protectores. En caso de que los grupos funcionales de compuestos intermedios se bloqueen con grupos protectores, los mismos pueden desprotegerse después de una etapa de reacción.

Farmacología

Los compuestos que se proporcionan en la presente invención son moduladores alostéricos negativos (NAM) de receptores de glutamato metabotrópicos, en particular son moduladores alostéricos negativos de mGluR2. Los compuestos de la presente invención no parecen unirse al sitio de reconocimiento de glutamato, el sitio de ligandos ortoestéricos, sino a un sitio alostérico dentro de la región transmembrana siete del receptor. En presencia de glutamato, los compuestos de la presente invención reducen la respuesta a mGluR2. Se espera que los compuestos que se proporcionan en la presente invención tengan su efecto en mGluR2 en virtud de su capacidad de reducir la respuesta de dichos receptores a glutamato, atenuando la respuesta del receptor.

Tal como se utiliza en la presente, el término "tratamiento" se refiere a todos los procesos, en donde puede haber una ralentización, interrupción, detención o finalización del avance de la enfermedad o un alivio de los síntomas, pero no necesariamente indica una eliminación total de todos los síntomas.

Por lo tanto, la presente invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la Fórmula general (I), o una forma estereoisomérica del mismo, o un N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en particular, un compuesto de Fórmula (I) o una forma estereoisomérica del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo para su uso como un medicamento.

La invención también se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con la Fórmula general (I), o una forma estereoisomérica del mismo, o un N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en particular, un compuesto de Fórmula (I) o una forma estereoisomérica del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, o una composición farmacéutica de acuerdo con la invención para la fabricación de un medicamento.

La invención también se refiere a un compuesto de acuerdo con la Fórmula general (I), o una forma estereoisomérica del mismo, o un N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en particular, un compuesto de Fórmula (I) o una forma estereoisomérica del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, o una composición farmacéutica de acuerdo con la invención para su uso en el tratamiento o la prevención, en particular tratamiento, de una afección en un mamífero, incluido un humano, cuyo tratamiento o prevención es afectado o facilitado por el efecto neuromodulador de moduladores alostéricos de mGluR2, en particular moduladores alostéricos negativos del mismo.

La presente invención también se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con la Fórmula general (I), o una forma estereoisomérica del mismo, o un N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en particular, un compuesto de Fórmula (I) o una forma estereoisomérica del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, o una composición farmacéutica de acuerdo con la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención, en particular tratamiento, de una afección en un mamífero, incluido un humano, cuyo tratamiento o prevención es afectado o facilitado por el efecto neuromodulador de moduladores alostéricos de mGluR2, en particular moduladores alostéricos negativos del mismo.

La presente invención también se refiere a un compuesto de acuerdo con la Fórmula general (I), o una forma estereoisomérica del mismo, o un N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en particular, un compuesto de Fórmula (I) o una forma estereoisomérica del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, o una composición farmacéutica de acuerdo con la invención para su uso en el tratamiento, prevención, mejora, control o reducción del riesgo de padecer varios trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con disfunción de glutamato en un mamífero, incluido un humano, cuyo tratamiento o prevención es afectado o facilitado por el efecto neuromodulador de moduladores alostéricos negativos de mGluR2.

Asimismo, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con la Fórmula general (I), o una forma estereoisomérica del mismo, o un N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en particular, un compuesto de Fórmula (I) o una forma estereoisomérica del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, o una composición farmacéutica de acuerdo con la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento, prevención, mejora, control o reducción del riesgo de padecer varios trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con disfunción de glutamato en un mamífero,

incluido un humano, cuyo tratamiento o prevención es afectado o facilitado por el efecto neuromodulador de moduladores alostéricos negativos de mGluR2.

En particular, los trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con disfunción de glutamato, incluyen una o más de las siguientes afecciones o enfermedades del sistema nervioso central: trastornos del humor; delirio, demencia, trastornos amnésicos y otros trastornos cognitivos; trastornos usualmente diagnosticados por primera vez en la primera infancia, niñez o adolescencia; trastornos relacionados con sustancias; esquizofrenia y otros trastornos psicóticos; trastornos somatoformes; y trastorno del sueño hipersómnico.

En particular, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno psicótico seleccionado del grupo de esquizofrenia (en particular, en pacientes estabilizados con antipsicóticos), trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno delirante, trastorno psicótico breve y trastorno psicótico inducido por sustancias.

En particular, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno relacionado con sustancias seleccionado del grupo de dependencia del alcohol, abuso del alcohol, dependencia de anfetaminas, abuso de anfetaminas, dependencia de cafeína, abuso de cafeína, dependencia de cannabis, abuso de cannabis, dependencia de cocaína, abuso de cocaína, dependencia de alucinógenos, abuso de alucinógenos, dependencia de nicotina, abuso de nicotina, dependencia de opioides, abuso de opioides, dependencia de fenciclidina y abuso de fenciclidina.

En particular, el trastorno de sistema nervioso central es un trastorno del humor seleccionado del grupo de un trastorno depresivo mayor, depresión, depresión resistente al tratamiento, trastorno distímico, trastorno ciclotímico y trastorno del humor inducido por sustancias.

En particular, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno usualmente diagnosticado por primera vez en la primera infancia, la niñez o la adolescencia seleccionado de retardo mental, trastorno del aprendizaje, trastorno de las capacidades motoras, trastorno de comunicación, déficit atencional y trastornos de comportamientos alterados (tales como Déficit Atencional/Trastorno de Hiperactividad (DATH)). Otro trastorno usualmente diagnosticado por primera vez en la primera infancia, la niñez o la adolescencia es el trastorno autista.

En particular, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno cognitivo seleccionado del grupo de demencia, en particular, demencia de tipo Alzheimer, demencia vascular, demencia debido a enfermedad de VIH, demencia debido a un traumatismo craneoencefálico, demencia debido a enfermedad de Parkinson, demencia debido a enfermedad de Huntington, demencia debido a enfermedad de Pick, demencia debido a enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y demencia persistente inducida por sustancias.

En particular, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno amnésico, tal como un trastorno amnésico persistente inducido por sustancias.

Tal como se mencionó anteriormente, el término "tratamiento" no indica necesariamente una eliminación total de todos los síntomas, pero puede hacer referencia también a un tratamiento sintomático en cualquiera de los trastornos mencionados anteriormente. En particular, los síntomas que pueden tratarse incluyen, a modo no taxativo, deficiencia de la memoria, en particular en demencia o en trastorno depresivo mayor, deterioro cognitivo relacionado con la edad, deficiencia cognitiva leve y síntomas depresivos.

De los trastornos mencionados anteriormente, el tratamiento de demencia, trastorno depresivo mayor, depresión, depresión resistente al tratamiento, déficit atencional/trastorno de hiperactividad y esquizofrenia, en particular, en pacientes estabilizados con antipsicóticos, es de particular importancia.

La cuarta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales (DSM-IV) de la American Psychiatric Association proporciona una herramienta de diagnóstico para la identificación de los trastornos descritos en la presente. El experto en la técnica se dará cuenta de que existen nomenclaturas, nosologías y sistemas de clasificación alternativos para los trastornos neurológicos y psiquiátricos descritos en la presente, y que estos aumentan con los avances médicos y científicos.

Un experto en la técnica estará familiarizado con nomenclaturas, nosologías y sistemas de clasificación alternativos para las enfermedades o afecciones a las que se hace referencia en la presente. Por ejemplo, el “American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Quinta Edición. Arlington, VA, American Psychiatric Association, 2013” (DSM-5™) utiliza términos tales como trastornos depresivos, en particular, trastorno depresivo mayor, trastorno depresivo persistente (distimia), trastorno depresivo inducido por medicamentos y sustancias; trastornos neurocognitivos (NCD) (tanto mayor como leve), en particular, trastornos neurocognitivos debido a enfermedad de Alzheimer, NCD vascular (tal como NCD vascular presente con infartos múltiples), NCD debido a infección con VIH, NCD debido a lesión cerebral traumática (TBI), NCD debido a enfermedad de Parkinson, NCD debido a enfermedad de Huntington, NCD frontotemporal, NCD debido a una enfermedad por priones y NCD inducido por sustancias/medicamentos; trastornos del neurodesarrollo, en particular, discapacidad intelectual, trastorno de aprendizaje específico, trastorno motor del neurodesarrollo, trastorno de comunicación y déficit atencional/trastorno de hiperactividad (ADHD); trastornos relacionados con sustancias y trastornos adictivos, en particular, trastorno por uso de alcohol, trastorno por uso de anfetaminas, trastorno por uso de cannabis, trastorno por uso de cocaína, trastorno por el uso de otros alucinógenos, trastorno por el uso de tabaco, trastorno por el uso de opioides y trastorno por el uso de fenciclidina; espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos, en particular, esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno delirante, trastorno

psicótico breve, trastorno psicótico inducido por sustancias/medicamentos; trastornos de síntomas somáticos; trastorno de hipersomnolencia; y trastorno ciclotímico (que en el DSM-5™ se encuentra incluido dentro de la categoría de trastornos bipolares y trastornos relacionados). Dichos términos pueden ser utilizados por el experto en la técnica como una nomenclatura alternativa para algunas de las enfermedades o afecciones a las que se hace referencia en la presente. Un trastorno del neurodesarrollo adicional incluye el trastorno del espectro autista (ASD), que comprende de acuerdo con el DSM-5™ trastornos que se conocían anteriormente con los términos autismo infantil temprano, autismo de la infancia, autismo de Kanner, autismo de alto funcionamiento, autismo atípico, trastorno generalizado del desarrollo que se no especifique de otro modo, trastorno desintegrativo de la infancia y síndrome de Asperger. En particular, el trastorno es autismo. Especificadores asociados con el ASD incluyen aquellos donde el individuo tiene un trastorno genético, tal como en el síndrome de Rett o el Síndrome del X Frágil.

Por lo tanto, la invención también se refiere a un compuesto de acuerdo con la Fórmula general (I), o una forma estereoisomérica del mismo, o un N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en particular, un compuesto de Fórmula (I) o una forma estereoisomérica del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, para su uso en el tratamiento de cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en la presente.

La invención también se refiere a un compuesto de acuerdo con la Fórmula general (I), o una forma estereoisomérica del mismo, o un N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en particular, un compuesto de Fórmula (I) o una forma estereoisomérica del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, para su uso en el tratamiento de cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en la presente.

La invención también se refiere a un compuesto de acuerdo con la Fórmula general (I), o una forma estereoisomérica del mismo, o un N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en particular, un compuesto de Fórmula (I) o una forma estereoisomérica del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, para el tratamiento o la prevención, en particular tratamiento, de cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en la presente.

La invención también se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con la Fórmula general (I), o una forma estereoisomérica del mismo, o un N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en particular, un compuesto de Fórmula (I) o una forma estereoisomérica del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de cualquiera de las enfermedad condiciones mencionadas anteriormente en la presente.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse a mamíferos, preferiblemente humanos, para el tratamiento o la prevención de cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en la presente.

En vista de la utilidad de los compuestos de Fórmula (I), se proporciona un método para el tratamiento de animales de sangre caliente, incluidos humanos, que padecen cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en la presente, y un método para prevenir en animales de sangre caliente, incluidos humanos, cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en la presente.

Dichos métodos comprenden la administración, es decir la administración sistémica o tópica, preferiblemente la administración oral, de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I), una forma estereoisomérica del mismo, o un N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en particular, un compuesto de Fórmula (I) o una forma estereoisomérica del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, a animales de sangre caliente, incluidos humanos.

Por lo tanto, la invención también se refiere a un método para la prevención y/o tratamiento de cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en la presente que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la invención a un sujeto que lo necesite.

Un experto en la técnica reconocerá que una cantidad terapéuticamente efectiva de los NAM de la presente invención es la cantidad suficiente para modular la actividad de mGluR2 y que esta cantidad varía, *inter alia*, dependiendo del tipo de enfermedad, la concentración del compuesto en la formulación terapeútica, y el estado del paciente. Generalmente, una cantidad de NAM a administrar como agente terapéutico para tratar enfermedades en las que la modulación del mGluR2 es beneficiosa, tal como los trastornos descritos en la presente, será determinada según cada caso por el médico tratante.

Generalmente, una dosis adecuada es aquella que resulta en una concentración del NAM en el sitio de tratamiento en el rango de 0.5 nM a 200 µM, y más comúnmente 5 nM a 50 µM. Para obtener estas concentraciones de tratamiento, a un paciente que necesita tratamiento se le administrará probablemente una cantidad diaria terapéuticamente efectiva de aproximadamente 0.01 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg peso corporal, preferiblemente de aproximadamente 0.01 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg peso corporal, más preferiblemente de aproximadamente 0.01 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg peso corporal, más preferiblemente de aproximadamente 0.01 mg/kg a aproximadamente 2.5 mg/kg peso corporal, incluso más preferiblemente de aproximadamente 0.05 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg peso corporal, más preferiblemente de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 0.5 mg/kg peso corporal. La cantidad de un compuesto de acuerdo con la presente

invención, al que también se hace referencia en la presente como principio activo, que es necesario para lograr un efecto terapéutico, variará evidentemente según cada caso, variará con el compuesto particular y la vía de administración, la edad y condición del receptor y el trastorno o enfermedad particular que se está tratando. Un método de tratamiento también puede incluir administrar el principio activo en un régimen comprendido entre una y cuatro tomas al día. En estos métodos de tratamiento, los compuestos de acuerdo con la invención se formulan preferentemente antes de la admisión. Tal como se describe a continuación en la presente, las formulaciones farmacéuticas adecuadas se preparan mediante procedimientos conocidos utilizando ingredientes conocidos y de los que se puede disponer fácilmente.

Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse en combinación con uno o más fármacos en el tratamiento, prevención, control, mejora o reducción del riesgo de enfermedades o afecciones para las que los compuestos de Fórmula (I) o los otros fármacos pueden resultar útiles, donde la combinación de los fármacos juntos es más segura y más efectiva que el fármaco solo. Ejemplos de dichas combinaciones incluyen los compuestos de la invención en combinación con antipsicótico(s), antagonistas del receptor de NMDA (por ejemplo, memantina), antagonistas de NR2B, inhibidores de acetilcolinoesteresa (por ejemplo, donepazil, galantamina, fisostigmina y rivastigmina) y/o inhibidores de la recaptación de neurotransmisores antidepresivos. Combinaciones particulares incluyen los compuestos de la invención en combinación con antipsicóticos, o los compuestos de la invención en combinación con memantina y/o antagonistas de NR2B.

Composiciones farmacéuticas

La presente invención también proporciona composiciones para prevenir o tratar enfermedades en las que la modulación del receptor mGluR2 es beneficiosa, tal como los trastornos descritos en la presente. Aunque es posible administrar el principio activo solo, es preferible presentarlo como una composición farmacéutica. Por lo tanto, la presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable y, como principio activo, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la invención, en particular un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), un N-óxido, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un solvato del mismo o una forma esteroquímicamente isomérica del mismo, más en particular, un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un solvato del mismo o una forma esteroquímicamente isomérica del mismo. El portador o diluyente deben ser “aceptables” en el sentido de que han de ser compatibles con los demás ingredientes de la composición y no han de ser perjudiciales para los receptores de estos.

Los compuestos de acuerdo con la invención, en particular los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I), los N-óxidos de los mismos, las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, los solvatos y las formas esteroquímicamente isoméricas de los mismos, más en particular los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I), las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, los solvatos y las formas esteroquímicamente isoméricas de los mismos, o cualquier subgrupo o combinación de los mismos, pueden formularse para obtener varias formas farmacéuticas para su administración. Como composiciones adecuadas, se pueden citar todas las composiciones empleadas normalmente para administrar fármacos por vía sistémica.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos conocidos en la técnica farmacéutica, por ejemplo, utilizando métodos como los descritos en Gennaro *et al*. Remington’s Pharmaceutical Sciences (18th ed., Mack Publishing Company, 1990, ver especialmente la Parte 8: Preparados farmacéuticos y su elaboración). Para preparar las composiciones farmacéuticas de la presente invención, una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto particular, opcionalmente en forma de sal, como el principio activo se combina mezclándose bien con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable, pudiendo tomar dicho portador o diluyente una gran variedad de formas, dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Estas composiciones farmacéuticas son deseables en forma de dosificación unitaria adecuada, en particular, para la administración oral, tópica, rectal o percutánea, por inyección parenteral o por inhalación. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en forma de dosificación oral, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos habituales, tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales tales como, por ejemplo, suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y soluciones; o portadores sólidos tales como, por ejemplo, almidones, azúcares, caolín, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad de administración, se prefiere la administración oral, y los comprimidos y cápsulas representan las formas unitarias de dosificación oral más ventajosas, en cuyo caso se emplean obviamente portadores farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el portador normalmente comprenderá agua estéril, al menos en gran parte, a pesar de que también pueden incluirse otros ingredientes, por ejemplo surfactantes, para ayudar en la solubilidad. Se pueden preparar soluciones inyectables, por ejemplo, en las que el portador comprenda solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución salina y de glucosa. También se pueden preparar suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear portadores líquidos, agentes de suspensión y similares que sean adecuados. También se incluyen preparaciones en forma sólida que deben convertirse, poco antes de su uso, en preparaciones en forma líquida. En las composiciones adecuadas para la administración percutánea, el portador comprende opcionalmente un agente potenciador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, opcionalmente combinados con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones minoritarias, donde los aditivos no provocan ningún efecto perjudicial significativo en la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la

administración a la piel y/o pueden ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones se pueden administrar de varias formas, p. ej., como un parche transdérmico, como una unción dorsal puntual o como una pomada.

Es especialmente conveniente formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en formas farmacéuticas unitarias debido a la uniformidad de la dosis y a que se pueden administrar fácilmente. La expresión "forma farmacéutica unitaria", tal como se utiliza en la presente, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de principio activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, asociada con el portador farmacéutico requerido. Ejemplos de dichas formas de dosificación unitaria son comprimidos (incluidos comprimidos marcados o recubiertos), cápsulas, píldoras, paquetes de polvo, obleas, supositorios, soluciones o suspensiones inyectables y similares, cucharaditas, cucharadas y múltiplos segregados de los mismos.

Dado que los compuestos de acuerdo con la invención son compuestos que pueden administrarse oralmente, las composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de asistencia para la administración son especialmente ventajosas.

Para mejorar la solubilidad y/o estabilidad de los compuestos de Fórmula (I) en las composiciones farmacéuticas, puede ser ventajoso emplear α-, β- o γ–ciclodextrinas o sus derivados, en particular ciclodextrinas sustituidas por hidroxialquilo, por ejemplo, 2-hidroxipropil-β-ciclodextrina o sulfobutil-β-ciclodextrina. Asimismo, codisolventes, tales como alcoholes, pueden mejorar la solubilidad y/o estabilidad de los compuestos de acuerdo con la invención en composiciones farmacéuticas.

La dosis exacta y la frecuencia de administración dependen del compuesto particular de fórmula (I) utilizado, la afección particular que se esté tratando, la gravedad de la afección que se esté tratando, la edad, el peso, el sexo, el alcance del trastorno y el estado físico general del paciente particular, así como también de otra medicación que el individuo pueda estar tomando, como bien sabrán los expertos en la técnica. Además, es obvio que dicha cantidad diaria eficaz se puede reducir o incrementar dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescriba los compuestos de la presente invención.

Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá entre un 0.05 y un 99% en peso, preferentemente entre un 0.1 y un 70% en peso, más preferentemente entre un 0.1 y un 50% en peso del principio activo, y entre un 1 y un 99.95% en peso, preferentemente entre un 30 y un 99.9% en peso, más preferentemente entre un 50 y un 99.9% en peso de un portador farmacéuticamente aceptable, estando todos los porcentajes basados en el peso total de la composición.

La cantidad de un compuesto de fórmula (I) que se puede combinar con un material portador para producir una única forma farmacéutica variará dependiendo de la enfermedad tratada, la especie de mamífero y el modo particular de administración. Sin embargo, como norma general, las dosis unitarias adecuadas para los compuestos de la presente invención pueden contener, por ejemplo, preferentemente entre 0.1 mg y aproximadamente 1000 mg del compuesto activo. Una dosis unitaria preferida consiste en 1 mg a aproximadamente 500 mg. Una dosis unitaria más preferida consiste en 1 mg a aproximadamente 300 mg. Una dosis unitaria aún más preferida consiste en 1 mg a aproximadamente 100 mg. Dichas dosis unitarias pueden administrarse más de una vez al día, por ejemplo, 2, 3, 4, 5 o 6 veces al día, pero preferiblemente 1 o 2 veces al día, de forma que la dosificación total para un adulto de 70 kg se encuentra en el rango de 0.001 a aproximadamente 15 mg por peso del sujeto en kg por administración. Una dosis preferida es aquella comprendida entre 0.01 y aproximadamente 1.5 mg por kg de peso del sujeto por administración, y dicha terapia se puede prolongar durante varias semanas o meses y, en algunos casos, años. Sin embargo, se sobreentenderá que el nivel posológico específico para cualquier paciente particular dependerá de varios factores incluidos la actividad del compuesto específico empleado; la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo y la dieta del individuo que esté siendo tratado; el tiempo y la vía de administración; la tasa de excreción; otros fármacos que hayan sido administrados previamente; y la gravedad de la enfermedad particular que se esté tratando, como bien sabrán los expertos en la técnica.

Una dosis típica puede ser de 1 mg a aproximadamente 100 mg de comprimido o 1 mg a aproximadamente 300 mg que se toman una vez al día, o múltiples veces al día, o una cápsula o comprimido de liberación única que se toma una vez al día y que contiene un contenido proporcionalmente más alto de principio activo. El efecto de liberación lenta se puede obtener con materiales capsulares que se disuelven a valores de pH diferentes, con cápsulas que se liberan lentamente por acción de la presión osmótica, o mediante cualquier otro método conocido de liberación controlada.

Puede ser necesario emplear dosis que no estén comprendidas en estos rangos en algunos casos como será evidente para los expertos en la técnica. Además, cabe destacar que el médico o profesional sanitario responsable del tratamiento sabrá cómo y cuándo comenzar, interrumpir, ajustar o finalizar la terapia teniendo en cuenta la respuesta del paciente individual.

Tal como se mencionó anteriormente, la invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende los compuestos de acuerdo con la invención y uno o más fármacos para su uso como un medicamento o para su uso en el tratamiento, prevención, control, mejora o reducción del riesgo de enfermedades o afecciones para las que los compuestos de Fórmula (I) u otros fármacos pueden ser útiles. También se contempla el uso de dicha

composición para la fabricación de un medicamento, así como el uso de dicha composición para la fabricación de un medicamento en el tratamiento, prevención, control, mejora o reducción del riesgo de las enfermedades o afecciones para las cuales también pueden ser útiles los compuestos de Fórmula (I) u otros fármacos. La presente invención también se refiere a una combinación de un compuesto de la presente invención y un fármaco adicional seleccionado del grupo de antipsicóticos; antagonistas del receptor de NMDA (por ejemplo, memantina); antagonistas de NR2B; inhibidores de acetilcolinaesterasa (por ejemplo, donepezil, galantamina, fisostigmina y rivastigmina) y/o inhibidores de la recaptación de neurotransmisores antidepresivos. En particular, la presente invención también se refiere a una combinación de un compuesto de acuerdo con la presente invención y antipsicótico(s), o a una combinación de un compuesto de acuerdo con la presente invención y memantina y/o un antagonista de NR2B. La presente invención también se refiere a dicha combinación para su uso como medicamento. La presente invención también se refiere a un producto que comprende (a) un compuesto de acuerdo con la presente invención, un N-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable de mismo o un solvato del mismo, en particular, una sal farmacéuticamente aceptable de mismo o un solvato del mismo, y (b) un componente adicional seleccionado de antipsicóticos, antagonistas del receptor de NMDA (por ejemplo, memantina), antagonistas de NR2B, inhibidores de acetilcolinesterasa y/o inhibidores de la recaptación de neurotransmisores antidepresivos, como una preparación combinada para el uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento o la prevención de una afección en un mamífero, incluido un humano, cuyo tratamiento o prevención es afectado o facilitado por el efecto neuromodulador de los moduladores alostéricos de mGluR2, en particular, moduladores alostéricos negativos de mGluR2. Más en particular, el componente adicional (b) se selecciona de antipsicóticos o memantina y/o un antagonista de NR2B. Los diferentes fármacos de dicha combinación o producto pueden combinarse en una sola preparación junto con portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables, o pueden presentar cada uno una preparación separada junto con portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

Se pretende que los siguientes ejemplos ilustren el alcance de la presente invención, pero sin limitarla.

Química

En los siguientes Ejemplos se ilustran diversos métodos para preparar los compuestos de esta invención. A menos que se indique lo contrario, todos los materiales de partida se obtuvieron a partir de proveedores comerciales y se utilizaron sin purificación adicional.

En adelante, “Boc” o “BOC” significa *terc*-Butiloxicarbonilo; “CI” significa ionización química; “DAD” significa detector de arreglo de diodos; “THF” significa tetrahidrofurano; “TEA” significa trietilamina; “DIPE” significa diisopropiléter; “DMF” significa *N*,*N*-dimetilformamida; “Et_2O” significa dietiléter; “EtOAc” significa acetato de etilo; “DCM” significa diclorometano; “DMSO” significa dimetilsulfóxido; “L” significa litro; “LRMS” significa espectrometría/espectros de masa de baja resolución; “HATU” significa hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio; “HPLC” significa cromatografía líquida de alto rendimiento; “HRMS” significa espectrometría/espectros de masa de alta resolución; “mL” o “ml” significa mililitro; “NH_4Ac” significa acetato de amonio; “EtOH” significa etanol; “ES” significa electropulverización; “iPrOH” significa isopropanol; “$iPrNH_2$” significa isopropilamina; “MeOH” significa metanol; “eq” significa equivalente(s); “RP” Fase Inversa; “ta" significa temperatura ambiente; “p.f.” significa punto de fusión; “min” significa minutos; “h” significa hora(s); “s” significa segundo(s); “TOF” significa tiempo de vuelo; “QTOF” significa Cuadrupolo-Tiempo de Vuelo; “sat.” significa saturado; “SFC” significa cromatografía de fluidos supercríticos; “sol.” significa solución.

Las reacciones asistidas por microondas se realizaron en un reactor monomodal: Reactor de microondas Initiator™ Sixty EXP (Biotage AB) o en un reactor multimodal: MicroSYNTH Labstation (Milestone, Inc.).

La cromatografía de capa fina (TLC) se llevó a cabo en placas de gel de sílice 60 F254 (Merck) utilizando disolventes aptos para el uso como reactivos. La cromatografía en columna abierta se realizó sobre gel de sílice, tamaño de partícula 60 Å, malla = 230-400 (Merck) usando técnicas estándar.

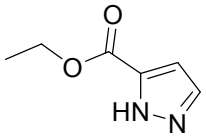
La cromatografía en columna instantánea automatizada se llevó a cabo usando cartuchos listos para conectar, sobre gel de sílice irregular, tamaño de partículas 15-40 µm (columnas instantáneas desechables de fase normal) en sistemas instantáneos diferentes: sistemas SPOT o LAFLASH de Armen Instrument, o sistemas PuriFlash® 430evo de Interchim o sistemas 971-FP de Agilent o sistemas Isolera 1SV de Biotage.

Resonancia magnética nuclear (RMN): Para varios compuestos, los espectros de ^1H RMN se registraron en un espectrómetro Bruker Avance III, Bruker DPX-400 o Bruker AV-500 con secuencias de pulsos estándar, que funcionan a 400 MHz y 500 MHz, respectivamente. Los desplazamientos químicos (δ) se presentan en partes por millón (ppm) campo abajo respecto al tetrametilsilano (TMS), que se utilizó como patrón interno.

Síntesis de los compuestos intermedios

Intermedio 1 (I-1)

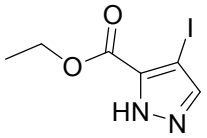
Éster etílico de ácido 2H-pirazol-3-carboxílico (**I-1**)



Se agregó ácido sulfúrico (10 mL, 187.6 mmol) a una solución de ácido 1-H-pirazol-3- carboxílico (1.93 g, 17.22 mmol) en EtOH (20 mL). La mezcla se agitó a 90°C durante 15 h. Luego se dejó enfriar hasta alcanzar TA y los disolventes se evaporaron al vacío. El residuo se vertió en agua y la solución se basificó con K_2CO_3 y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el disolvente se evaporó al vacío para proporcionar el compuesto intermedio **I-1** como un sólido blanco (2.28 g, 93 % de pureza, 94%) que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Intermedio 2 (I-2)

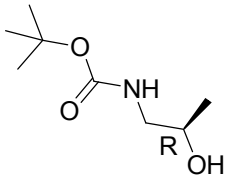
Éster etílico de ácido 4-yodo-2H-pirazol-3-carboxílico (**I-2**)



El Intermedio **I-1** (100 g, 0.68 mol), *N*-yodosuccinimida (213.5 g, 0.95 mol) se disolvió en DCM (2 L). La mezcla se agitó a TA durante 24 h. La mezcla se trató con una solución saturada de $Na_2S_2O_3$ y una solución saturada de Na_2CO_3 y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el disolvente se evaporó al vacío para proporcionar el compuesto intermedio **I-2** como un sólido blanco (160 g, 85%).

Intermedio 3 (I-3)

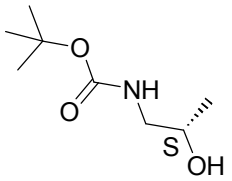
Éster *terc*-butílico de ácido (2*R*-hidroxi-propil)-carbámico (**I-3**)



Di-*terc*-butil dicarbonato (58.1 g, 266.3 mmol) en DCM (50 mL) se agregó a una solución agitada de (*R*)-(-)-1-amino-2-propanol en DCM (50 mL) a 0°C bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a TA durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua enfriada y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío para proporcionar el intermedio **I-3** como un aceite incoloro (47 g, cuant.). El producto se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Intermedio 4 (I-4)

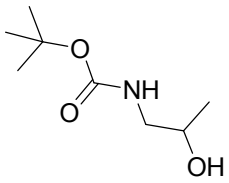
Éster *terc*-butílico de ácido (2*S*-hidroxi-propil)-carbámico (**I-4**)



El compuesto intermedio **I-4** se sintetizó siguiendo un abordaje similar al descrito para el intermedio **I-3**. Comenzando a partir de (*S*)-(-)-1-amino-2-propanol (3 mL, 38.1 mmol), el compuesto intermedio **I-4** se obtuvo como un aceite incoloro (6.13 g, 89% de pureza, 82%) que solidificó en reposo a TA.

Intermedio 5 (I-5)

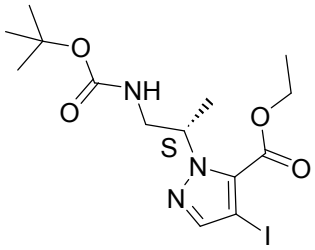
Éster *terc*-butílico de ácido (2-hidroxi-propil)-carbámico (**I-5**)



El compuesto intermedio **I-5** se sintetizó siguiendo un abordaje similar al descrito para el intermedio **I-3**. Comenzando a partir de 1-amino-2-propanol (3 mL, 38.1 mmol), el compuesto intermedio **I-5** se obtuvo como un aceite incoloro (6.69 g, 98%).

Intermedio 6 (I-6)

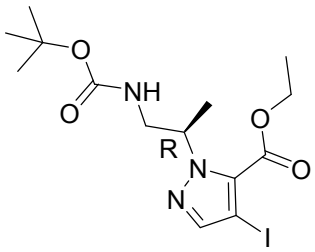
Éster etílico de ácido 2-(2-*terc*-Butoxicarbonilamino-1*S*-metil-etil)-4-yodo-2H-pirazol-3-carboxílico (**I-6**)



Se agregó di-*terc*-butil azodicarboxilato (4.67 g, 20.3 mmol) a una solución agitada del intermedio **I-2** (3 g, 11.28 mmol), intermedio **I-3** (4.44 g, 22.55 mmol) y trifenilfosfina (5.32 g, 20.3 mmol) en THF (56 mL) bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a TA durante 5 h. El disolvente se evaporó al vacío y el producto bruto se trituró con DIPE. El sólido se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (sílice; EtOAc en Heptano 0/100 a 30/70). Las fracciones deseadas se recogieron y los disolventes se evaporaron al vacío para proporcionar el compuesto intermedio **I-6** como un aceite incoloro (4.9 g, 91% de pureza, 93%).

Intermedio 7 (I-7)

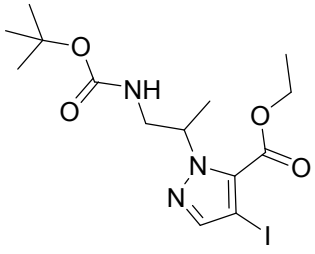
Éster etílico de ácido 2-(2-*terc*-butoxicarbonilamino-1*R*-metil-etil)-4-yodo-2H-pirazol-3-carboxílico (**I-7**)



El compuesto intermedio **I-7** se sintetizó siguiendo un abordaje similar al descrito para el intermedio **I-6**. Comenzando a partir del intermedio **I-2** (1.18 g, 4.44 mmol) y el intermedio **I-4** (1.75 g, 8.87 mmol), el compuesto intermedio **I-7** se obtuvo como un sólido blanco como dos fracciones (790 mg, 41%) y (900 mg, 86% de pureza, 41%).

Intermedio 8 (I-8)

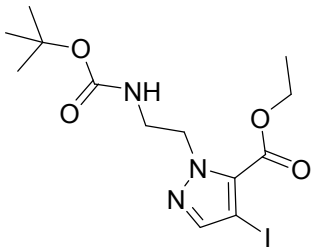
Éster etílico de ácido 2-(2-*terc*-butoxicarbonilamino-1-metil-etil)-4-yodo-2H-pirazol-3-carboxílico (**I-8**)



El compuesto intermedio **I-8** se sintetizó siguiendo un abordaje similar al descrito para el intermedio **I-6**. Comenzando a partir del intermedio **I-2** (2.87 g, 10.79 mmol) y el intermedio **I-5** (3.78 g, 21.6 mmol), el compuesto intermedio **I-8** se obtuvo como un aceite incoloro (3.46 g, 75%).

Intermedio 9 (I-9)

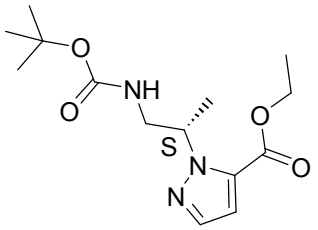
Éster etílico de ácido 2-(2-*terc*-butoxicarbonilamino-etil)-4-yodo-2H-pirazol-3-carboxílico (**I-9**)



El compuesto intermedio **I-9** se sintetizó siguiendo un abordaje similar al descrito para el intermedio **I-6**. Comenzando a partir del intermedio **I-2** (3.18 g, 11.95 mmol) y *N*-(*terc*-butoxicarbonil)etanolamina (3.78 g, 23.9 mmol), el compuesto intermedio **I-9** se obtuvo como un aceite incoloro (3.46 g, 75%).

Intermedio 10 (I-10)

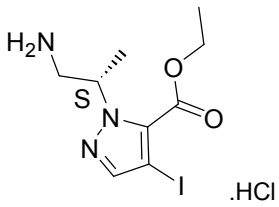
Éster etílico de ácido 2-(2-*terc*-Butoxicarbonilamino-1*S*-metil-etil)-2H-pirazol-3-carboxílico (**I-10**)



El compuesto intermedio **I-10** se sintetizó siguiendo un abordaje similar al descrito para el intermedio **I-6**. Comenzando a partir del intermedio **I-1** (25.82 g, 184.25 mmol) y el intermedio **I-3** (47.16 g, 239.5 mmol), el compuesto intermedio **I-10** se obtuvo como un aceite amarillo (123 g, cuant) que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Intermedio 11 (I-11)

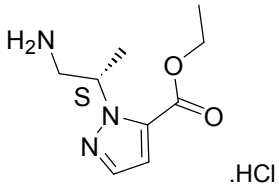
Sal clorhidrato de éster etílico de ácido 2-(2-amino-1*S*-metil-etil)-4-yodo-2H-pirazol-3-carboxílico (**I-11**)



Una solución 4M de HCl en 1,4-dioxano (10 mL, 40 mmol) se agregó a una solución del intermedio **I-6** (4.2 g, 9.63 mmol) en acetonitrilo (20 mL). La mezcla se agitó a 80°C durante 2 h. El disolvente se evaporó al vacío para proporcionar el compuesto intermedio **I-11** (3.5 g, 97%).

Intermedio 12 (I-12)

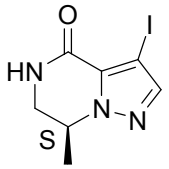
Sal clorhidrato de éster etílico de ácido 2-(2-amino-1*S*-metil-etil)-2H-pirazol-3-carboxílico (**I-12**)



El compuesto intermedio **I-12** se sintetizó siguiendo un abordaje similar al descrito para el intermedio **I-11**. Comenzando a partir del intermedio **I-10** (54.79 g, 184.25 mmol) y una solución 4M de HCl en 1,4-dioxano (415 mL, 1.66 mol), el compuesto intermedio **I-12** se obtuvo como un sólido blanco (32.5 g, 82% de pureza, 75%) que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Intermedio 13 (I-13)

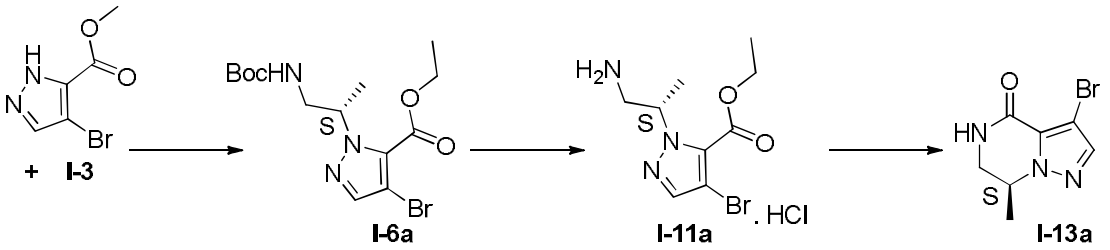
3-Yodo-7*S*-metil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona (**I-13**)



El intermedio **I-11** como sal HCl (180 g, 350.4 mmol) se disolvió en una solución saturada de $NaHCO_3$ (2 L). La mezcla se agitó a TA durante 12 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se separaron, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y los disolventes se evaporaron al vacío. Luego el residuo se lavó con *terc*-butil metil éter para proporcionar el compuesto intermedio **I-13** (92 g, 90%). pf. 182.6-186.1°C. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.42 (d, *J*=6.65 Hz, 3 H) 3.26 - 3.35 (m, 1 H) 3.57 - 3.71 (m, 1 H) 4.44 - 4.60 (m, 1 H) 7.68 (s, 1 H) 8.26 (s a, 1 H). LC-HRMS (ESI+) Calculado para $C_7H_8IN_3O$ $(M+H)^+$: 277.9790, Experimental: *m/z* 277.9796 (+0.6mDa), t_R = 0.76 min (Método 13, remítase a la tabla 2). [α] = +11.7° (589 nm, c 1.00% p/v, CH_3OH, 25 °C).

Intermedio 13a (I-13a)

(7*S*)-3-Bromo-7-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona **(I-13a)**

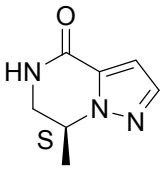


El intermedio 13a se preparó con un rendimiento del 71% de acuerdo con la siguiente descripción general de una síntesis realizada a gran escala:

Una mezcla de 4-bromo-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo (denominado "pirazol SM" en la presente) (1 eq.), trifenilfosfina (1.2 eq.), **I-3** (1.2 eq.) y THF anhidro (15 mL/g de pirazol SM) bajo nitrógeno se enfrió hasta 5-10 °C. Se agregó azodicarboxilato de di-*terc*-butilo (1.2 eq.) en porciones a 5-15 °C bajo nitrógeno. La solución se calentó hasta 20-30 °C y se agitó a 20-30 °C durante 2-3 h. La solución obtenida se concentró y se coevaporó con acetato de isopropilo para eliminar el THF para obtener una solución del éster metílico del ácido 4-bromo-1-[(1S)-1-[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]etil]-1*H*-pirazol-5-carboxílico **I-6a** crudo en acetato de isopropilo (20 mL/g de pirazol SM). En la solución de **I-6a** se burbujeó HCl gaseoso a 15-30 °C hasta conseguir escindir el grupo protector Boc. Se burbujeó nitrógeno gaseoso en la suspensión para eliminar la mayor parte del HCl gaseoso. La suspensión se concentró hasta un volumen de aproximadamente 5 mL/g de pirazol SM por debajo de 50 °C y después se agregó acetato de isopropilo (15 mL/g de pirazol SM) al residuo. Se agregó agua (10 mL/g de pirazol SM) a 10-20 °C. La mezcla se agitó a 10-20 °C durante 20-30 min. La mezcla se filtró y se separó la capa acuosa. La capa orgánica se extrajo con agua (2 mL/g de pirazol SM). Las capas acuosas combinadas se lavaron con acetato de isopropilo (2 x 10 mL/g de pirazol SM) para eliminar el óxido de trifenilfosfina residual. Se obtuvo **I-11a** como una solución acuosa (6.25 mL/g de pirazol SM). A la solución acuosa de **I-11a** se agregó carbonato de potasio (~1 g/g de pirazol SM) para ajustar hasta pH=8-9 a 10-25 °C. La mezcla se agitó a 10-25 °C durante 5-6 h y precipitó el **I-13a** sólido. La suspensión se enfrió hasta 5-10 °C y se agitó a 5-10 °C durante 2-3 h, después se filtró y se lavó con agua (1 mL/g de pirazol SM) y heptanos (1 mL/g de pirazol SM), después se secó al vacío a 40-45 °C para obtener **I-13a** como un sólido blanco, pf. 196.12 °C. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.61 (d, *J*=6.36 Hz, 3 H) 3.48 (ddd, *J*=12.72, 7.22, 2.60 Hz, 1 H) 3.75 - 3.84 (m, 1 H) 4.49 - 4.59 (m, 1 H) 6.54 (s a, 1 H) 7.56 (s, 1 H). LC-HRMS (ESI+) Calculado para $C_7H_8BrN_3O$ $(M+H)^+$: 229.9929, Experimental: *m/z* 229.9931 (+0.2mDa), t_R= 0.62 min (Método 13, remítase a la tabla 2). [α] =+25.2 ° (589 nm, c 0.53% p/v, DMF, 20 °C).

Intermedio 14 (I-14)

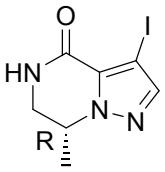
7*S*-Metil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona (**I-14**)



El compuesto intermedio **I-14** se sintetizó siguiendo un abordaje similar al descrito para el intermedio **I-13**. Comenzando a partir del intermedio **I-12** (32.5 g, 139.1 mmol), el compuesto intermedio **I-14** se obtuvo como un sólido (14.8 g, 70%).

Intermedio 15 (I-15)

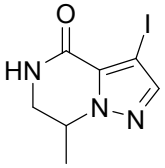
3-Yodo-7*R*-metil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona (**I-15**)



Una solución 4M de HCl en 1,4-dioxano (2.3 mL, 9.2 mmol) se agregó a una solución del intermedio **I-7** (0.78 g, 1.84 mmol) en CH_3CN (8.3 mL). La mezcla se agitó a 80°C durante 7 h. Después de que la desprotección de Boc se completó, parte del disolvente se evaporó al vacío y la solución se basificó con una solución saturada de $NaHCO_3$. La mezcla se agitó durante 16 h a TA. Luego la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se separaron, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y los disolventes se evaporaron al vacío. El sólido se trituró con DIPE para proporcionar el compuesto intermedio **I-15** como un sólido blanco (0.42 g, 82%).

Intermedio 16 (I-16)

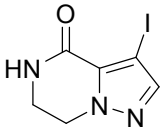
3-Yodo-7-metil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona (**I-16**)



El compuesto intermedio **I-16** se sintetizó siguiendo un abordaje similar al descrito para el intermedio **I-15**. Comenzando a partir del intermedio **I-8** (3.46 g, 8.17 mmol), el compuesto intermedio **I-16** se obtuvo como un sólido blanco (1.87 g, 82%).

Intermedio 17 (I-17)

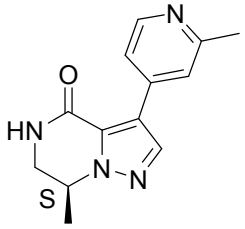
3-Yodo-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona (**I-17**)



El compuesto intermedio **I-17** se sintetizó siguiendo un abordaje similar al descrito para el intermedio **I-15**. Comenzando a partir del intermedio **I-9** (4.89 g, 11.95 mmol), el compuesto intermedio **I-17** se obtuvo como un sólido blanco (1.87 g, 59%).

Intermedio 18 (I-18)

7*S*-Metil-3-(2-metil-piridin-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona (**I-18**)



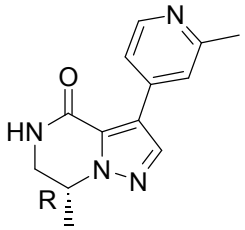
Se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (0.33 g, 0.29 mmol) a una suspensión agitada del intermedio **I-13** (1.6 g, 5.77 mmol) y ácido 2-picolina-4-borónico (0.95 g, 6.93 mmol) en 1,4-dioxano (8 mL) y una solución saturada de $NaHCO_3$ (4 mL) en un tubo sellado bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a 100°C durante 16 h. Luego la mezcla se diluyó con H_2O y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y el disolvente se evaporó al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (sílice; MeOH en DCM 0/100 a 6/94). Las fracciones deseadas se recogieron y los disolventes se evaporaron al vacío para proporcionar el compuesto intermedio **I-18** como un sólido blanco (1 g, 71%) pf. 173.20 °C. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.67 (d, *J*=6.65 Hz, 3 H) 2.60 (s, 3 H) 3.52 (ddd, *J*=12.79, 7.15, 2.89 Hz, 1 H) 3.84 (dt, *J*=12.72, 4.00 Hz, 1 H) 4.57 - 4.66 (m, 1 H) 6.10 (s a, 1 H) 7.51 (dd, *J*=5.20, 1.44 Hz, 1 H) 7.55 (s, 1 H) 7.78 (s, 1 H) 8.50 (d, *J*=5.20 Hz, 1 H). LC-HRMS (ESI+) Calculado para $C_{13}H_{14}IN_4O$ $(M+H)^+$: 243.1246, Experimental: *m/z* 243.1250 (+0.4mDa), t_R = 0.82 min (Método 13, remítase a la tabla 2). [α] = +32.8 ° (589 nm, c 0.52% p/v, DMF, 20 °C).

El intermedio **I-18** se preparó de forma alternativa con un rendimiento del 70% de acuerdo con la siguiente descripción de una síntesis realizada a gran escala:

Se creó el vacío en una mezcla de **I-13a** (1 eq.), 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridina (1.1 eq.), fosfato de potasio anhidro (2 eq.), DME (7.5 mL/g de I-13a) y agua purificada (2.5 mL/g de I-13a) y se volvió a llenar de nitrógeno 3 veces. Se agregaron trifenilfosfina (0.261 eq.) y acetato de paladio (II) (0.131 eq.) en una porción bajo nitrógeno. Se creó el vacío en la mezcla y se volvió a llenar de nitrógeno 3 veces de nuevo, se calentó hasta 75-80 °C y se agitó a 75-80 °C durante 12-15 h bajo nitrógeno. La capa acuosa se separó a 60-70 °C y se desechó, y después se agregó agua (8 mL/g de I-13a) a la capa orgánica. Se eliminó el DME mediante concentración por debajo de 40 °C. Se agregó acetato de isopropilo (15 mL/g de I-13a), el pH de la mezcla se ajustó a 1-2 con HCl conc. La mezcla se filtró y la masa retenida en el filtro se lavó con agua (1 mL/g de I-13a), la capa acuosa se separó y la capa orgánica se extrajo con agua (2 mL/g de I-13a). Las capas acuosas combinadas se lavaron con acetato de isopropilo (2 x 15 mL/g de I-13a). La capa acuosa se concentró para eliminar el DME y el acetato de isopropilo residuales. Se agregó MTBE (2 mL/g de I-13a), y la mezcla se enfrió hasta 0-5 °C y se agitó a 0-5 °C durante 2-3 h. El **I-18** se filtró, se lavó con agua fría (1 mL/g de I-13a) y se secó al vacío a 45-50 °C para obtener **I-18** como un sólido blanquecino.

Intermedio 19 (I-19)

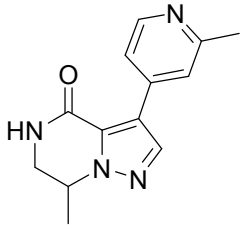
7*R*-Metil-3-(2-metil-piridin-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona (**I-19**)



El compuesto intermedio **I-19** se sintetizó siguiendo un abordaje similar al descrito para el intermedio **I-18**. Comenzando a partir del intermedio **I-15** (0.62 g, 2.24 mmol), el compuesto intermedio **I-19** se obtuvo como un sólido blanco (0.38 g, 70%).

Intermedio 20 (I-20)

7-Metil-3-(2-metil-piridin-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona (**I-20**)

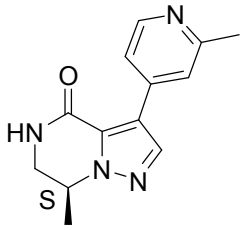


El compuesto intermedio **I-20** se sintetizó siguiendo un abordaje similar al descrito para el intermedio **I-18**. Comenzando a partir del intermedio **I-16** (846 mg, 3.05 mmol), el compuesto intermedio **I-20** se obtuvo como un sólido amarillento (585 mg, 79%).

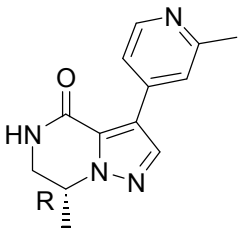
Intermedio 18 (I-18) y el intermedio 19 (I-19)

7*S*-Metil-3-(2-metil-piridin-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona

(**I-18**) y 7*R*-Metil-3-(2-metil-piridin-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona (**I-19**).



(**I-18**)

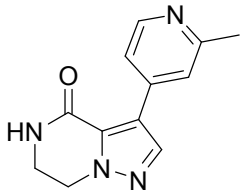


(**I-19**)

El intermedio **I-20** (975 mg, 4.02 mmol) se purificó mediante RP HPLC (Fase estacionaria: sílice irregular simple 40 g), Fase móvil: 0.5% NH_4OH, 95% DCM, 5% MeOH) luego mediante SFC quiral ((Fase estacionaria: CHIRALCEL® OD-H 5µm 250x20mm), (Fase móvil: 75% CO_2, 25% iPrOH (0.3% $iPrNH_2$)) para proporcionar el compuesto intermedio **I-18** (390 mg) y el compuesto intermedio **I-19** (395 mg).

Intermedio 21 (I-21)

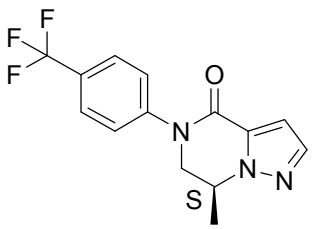
3-(2-Metil-piridin-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona (**I-21**)



El compuesto intermedio **I-21** se sintetizó siguiendo un abordaje similar al descrito para el intermedio **I-18**. Comenzando a partir del intermedio **I-17** (908 mg, 3.45 mmol), el compuesto intermedio **I-21** se obtuvo como un sólido blanco (0.5 g, 63%).

Intermedio 22 (I-22)

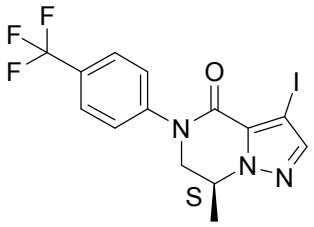
7*S*-Metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona (**I-22**)



Una mezcla del intermedio **I-14** (5 g, 33.01 mmol), yoduro de cobre (I) (3.78 g, 19.85 mmol) y K_2CO_3 (9.14 g, 66.15 mmol) en tolueno (150 mL) se enjuagó con nitrógeno durante algunos min. Luego se agregaron 4-bromobenzotrifluoruro (9.3 mL, 66.1 mmol) y *N*,*N*'-dimetiletilendiamina (2.1 mL, 19.8 mmol). La mezcla se agitó bajo nitrógeno a TA durante 10 min y luego se agitó a 100°C durante 16 h. Luego se agregó DMF (20 mL) y la mezcla se agitó a 100°C durante 8 h. Luego se agregaron agua, una solución concentrada de amoníaco y DCM. La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (sílice; EtOAc en DCM 0/100 a 50/50). Las fracciones deseadas se recogieron y los disolventes se evaporaron al vacío para proporcionar el compuesto intermedio **I-22** como un aceite amarillo claro (9.6 g, 98%).

Intermedio 23 (I-23)

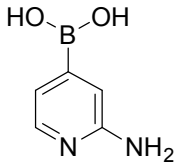
3-Yodo-7*S*-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo [1,5-a]pirazin-4-ona (**I-23**)



Se agregó yodo (11.55 g, 45.5 mmol) a una solución del intermedio **I-22** (19.2 g, 65.0 mmol) y nitrato de amonio y cerio (IV)(24.95 g, 45.5 mmol) en acetonitrilo (350 mL). La mezcla se agitó a 70°C durante 1 h. Luego la mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con una solución saturada de $Na_2S_2O_3$ y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El residuo se precipitó con DIPE y luego se purificó mediante cromatografía corta en columna (sílice, DCM) luego mediante cromatografía instantánea en columna (sílice; DCM en heptano 50/50 a 100/0). Las fracciones deseadas se recogieron y los disolventes se evaporaron al vacío para proporcionar el compuesto intermedio **I-23** como un sólido (24.8 g, 90%).

Intermedio 24 (I-24)

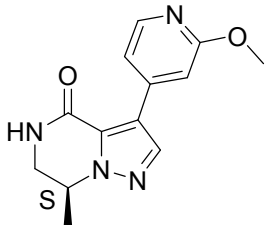
Ácido 2-amino-piridina-4-borónico (**I-24**)



Se agregó 2-amino-4-cloropiridina (3g, 23.34 mmol) a una mezcla de bis(pinacolato)diboro (17.78 g, 70.01 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (0.38 g, 0.93 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (0.21 g, 0.23 mmol) y acetato de potasio (3.89 g, 39.67 mmol) en 1,4-dioxano (78 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 100°C durante 3 h. La mezcla de reacción caliente se filtró a través de tierra de diatomeas y se lavó con EtOAc. La capa orgánica se evaporó al vacío. El residuo se precipitó con DIPE para proporcionar el compuesto intermedio **I-24** como un sólido blanco (5.84 g, cuant.) que se utilizó en el siguiente paso de la reacción sin purificación adicional.

Intermedio 25 (I-25)

3-(2-Metoxi-piridin-4-il)-7*S*-metil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona (**I-25**)

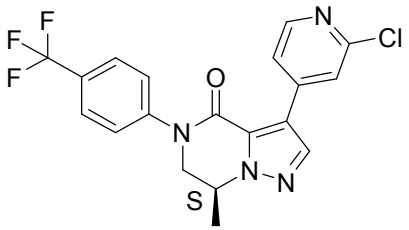


Se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (0.42 g, 0.36 mmol) a una suspensión agitada del intermedio **I-13** (2 g, 7.22 mmol) y ácido 2-metoxipiridina-4-borónico (1.77 g, 11.55 mmol) en 1,4-dioxano (16 mL) y una solución saturada de $NaHCO_3$ (8 mL) en un tubo sellado bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 100°C durante 3 días. Luego la mezcla se diluyó con H_2O y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y el disolvente se

evaporó al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (sílice; MeOH en DCM 0/100 a 6/94). Las fracciones deseadas se recogieron y los disolventes se evaporaron al vacío para proporcionar el compuesto intermedio **I-25** como un sólido marrón claro (1.6 g, 86%).

Intermedio 26 y compuesto final 215 (I-26 y Co. No. 215)

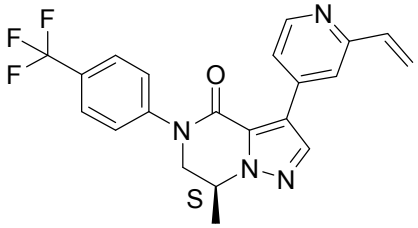
3-(2-Cloro-piridin-4-il)-7*S*-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona (**I-26** y **Co. No. 215**)



Esta reacción se dividió en cuatro lotes hasta una cantidad total combinada indicada en la presente y se combinó para la elaboración y la purificación. Se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (401 mg, 0.35 mmol) a una suspensión agitada del intermedio **I-23** (2.92 g, 6.94 mmol) y ácido 2-cloropiridina-4-borónico (1.42 g, 9.02 mmol) en 1,4-dioxano (39 mL) y una solución saturada de $NaHCO_3$ (19.5 mL). La mezcla se agitó a 150°C durante 10 min con irradiación de microondas. Luego la mezcla se diluyó con H_2O y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y el disolvente se evaporó al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (sílice; EtOAc en DCM 0/100 a 20/80). Las fracciones deseadas se recogieron y los disolventes se evaporaron al vacío para proporcionar el compuesto intermedio **I-26** como un sólido amarillo (1.84 g, 65%).

Intermedio 27 (I-27)

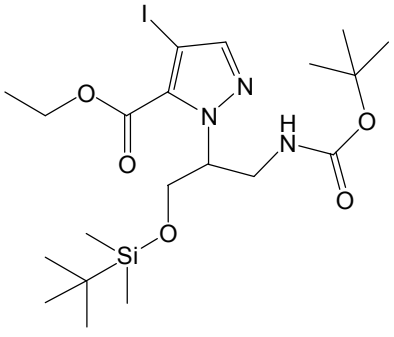
7*S*-Metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-3-(2-vinil-piridin-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona (**I-27**)



Se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (51 mg, 0.044 mmol) a una suspensión agitada del intermedio **I-26** (600 mg, 1.48 mmol) y pinacoléster de ácido vinilborónico (0.325 mL, 1.92 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y una solución saturada de $NaHCO_3$ (5 mL). La mezcla se agitó a 150°C durante 15 min con irradiación de microondas. Luego la mezcla se diluyó con H_2O y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y el disolvente se evaporó al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (sílice; EtOAc en DCM 0/100 a 30/70). Las fracciones deseadas se recogieron y los disolventes se evaporaron al vacío para proporcionar el compuesto intermedio **I-27** como un aceite amarillo (0.53 g, 90%).

Intermedio 28 (I-28)

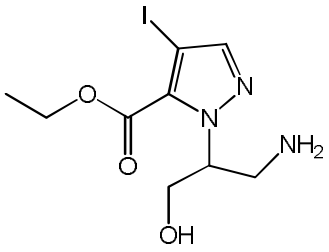
Etil 2-[1-[(*terc*-butoxicarbonilamino)metil]-2-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-etil]-4-yodo-pirazol-3-carboxilato (**I-28**)



Se agregó Di-*terc*-butil azodicarboxilato (1.97 g, 8.53 mmol) a una solución agitada de éster etílico de ácido 4-yodo-1*H*-pirazol-3-carboxílico (1.26 g, 4.74 mmol), éster *terc*-butílico de ácido [3-(*terc*-butildimetilsilaniloxi)-2-hidroxipropil]carbámico (2.90 g, 9.48 mmol) y trifenilfosfina (2.24 g, 8.53 mmol) en THF (23.6 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a TA durante 2.5 h. El disolvente se evaporó y el residuo se trató con DIPE. El sólido (Ph_3PO) se retiró mediante filtración y el filtrado se evaporó al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (sílice; DCM en Heptano 50/50 a 100/0 luego EtOAc en DCM 0/100 a 3/97). Las fracciones deseadas se recogieron y concentraron al vacío para proporcionar el compuesto intermedio **I-28** (2.57 g, 98%) como un aceite incoloro.

Intermedio 29 (I-29)

Sal clorhidrato de etil 2-[1-(aminometil)-2-hidroxi-etil]-4-yodo-pirazol-3-carboxilato (**I-29**)

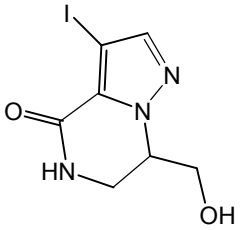


. HCl

Se agregó ácido clorhídrico (4 M en 1,4-dioxano, 5.80 mL, 23.21 mmol) a una solución agitada del intermedio **I-28** (2.57 g, 4.64 mmol) en CH_3CN (21 mL). La mezcla se agitó a TA durante 1 h. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar el compuesto intermedio **I-29** (1.69 g) como un sólido beige que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Intermedio 30 (I-30)

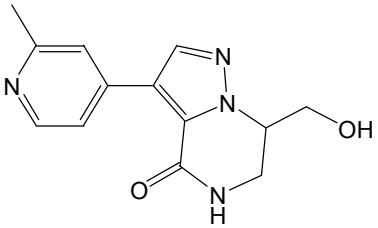
7-(Hidroximetil)-3-yodo-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona (**I-30**)



Se agregó TEA (1.38 mL, 9.93 mmol) a una solución agitada del intermedio **I-29** (1.68 g, 4.48 mmol) en DMF (16.8 mL). La mezcla se agitó a TA durante 3 h. La mezcla se trató con una solución saturada de $NaHCO_3$ y EtOAc y se filtró. El filtrado se dividió entre agua y EtOAc y se extrajo con EtOAc y EtOAc/THF. La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (sílice; MeOH en DCM 0/100 a 20/80). Las fracciones deseadas se recogieron y concentraron al vacío para proporcionar el compuesto intermedio **I-30** (0.88 g, 67%) como un sólido blanco.

Intermedio 31 (I-31)

7-(Hidroximetil)-3-(2-metil-4-piridil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona (**I-31**)

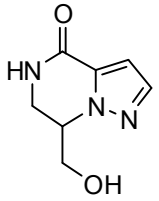


Se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (134 mg, 0.12 mmol) a una suspensión agitada del intermedio **I-30** (0.88 g, 3.00 mmol) y ácido 2-picolina-4-borónico (658 mg, 3.00 mmol) en 1,4-dioxano (15.4 mL) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (10 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 90°C durante 16 h. Luego se agregaron más ácido 2-picolina-4-borónico (263 mg, 1.20 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (35 mg, 0.03 mmol) a TA y bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a 100°C durante 7 h. Luego la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (sílice; MeOH en DCM

0/100 a 10/90). Las fracciones deseadas se recogieron y concentraron al vacío para proporcionar el compuesto intermedio **I-31** (347 mg, 45%) como un sólido naranja claro.

Intermedio 32 (I-32)

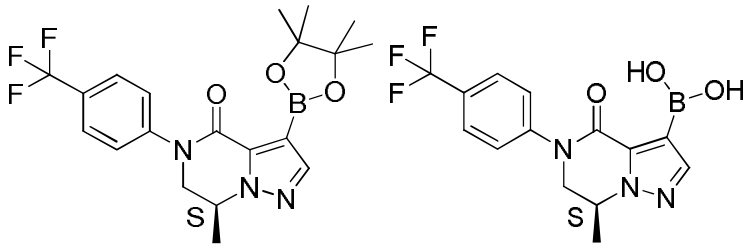
7-(Hidroximetil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona (**I-32**)



Se agregó paladio 10% sobre carbón (907 mg, 0.0.853 mmol) a una solución del intermedio **I-30** (2.5 g, 8.53 mmol) y TEA (4.74 mL, 34.12 mmol) en DMF (125 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se hidrogenó (a presión atmosférica) a TA durante 16 h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y el residuo se lavó con MeOH y solución 7M de amoníaco en MeOH. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se trató con una pequeña cantidad de agua y se extrajo con EtOAc/THF. La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto intermedio **I-32** (1.4 g, cuant.) como un aceite marrón.

Intermedio 33a (I-33a) y el intermedio 33b (I-33b)

(7*S*)-7-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona (**I-33a**) y ácido [(7*S*)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo-[1,5-a]pirazin-3-il]borónico (**I-33b**)

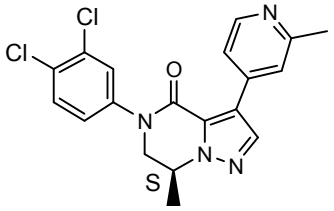
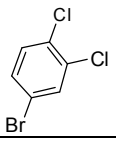
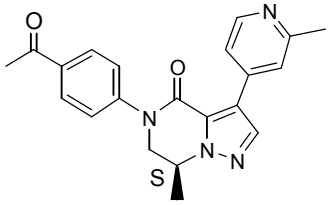
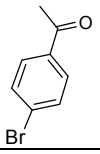
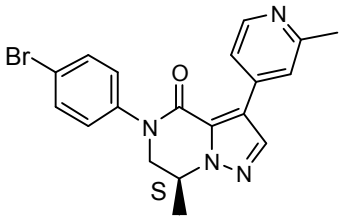
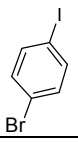
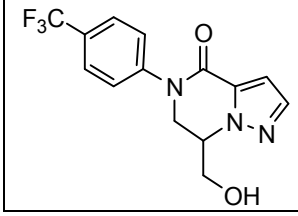
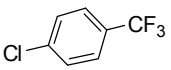


(**I-33a**) (**I-33b**)

Se agregó por goteo complejo de cloruro de *iso*propilmagnesio y cloruro de litio (solución 1.3M, 32.9 mL, 42.7 mmol) a una solución agitada del intermedio **I-23** (10 g, 23.7 mmol) y 2-*iso*propoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (9.7 mL, 47.5 mmol) en THF anhidro (100 mL) a -25°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó durante 30 min a -25°C. Luego la reacción se aplacó con una solución acuosa al 10% de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (sílice; MeOH en DCM 0/100 a 3/97). Se recogieron las fracciones deseadas y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto bruto se trituró con DIPE, se filtró y secó para proporcionar el compuesto intermedio **I-33a** (6.4 g, 64%) como un sólido blanco. La solución y las fracciones impuras de la purificación en columna se combinaron y purificaron nuevamente mediante cromatografía instantánea en columna (sílice, EtOAc en Heptano 30/70 a 70/30). Se recogieron las fracciones deseadas y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto se trituró en DIPE/Heptano, se filtró y secó para proporcionar el compuesto intermedio **I-33b** (1 g, 10%) como un sólido blanco.

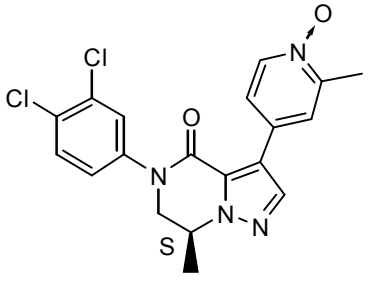
Intermedios I-34 a I-37

Los siguientes intermedios se sintetizaron siguiendo un procedimiento sintético análogo tal como se describe para el **intermedio 22**.

Estructura	Número del intermedio	Materiales de partida
	**I-34**	**I-18** 
	**I-35**	**I-18** 
	**I-36**	**I-18** 
	**I-37**	**I-32** 

Intermedio 38 y compuesto final 170

(7*S*)-5-(3,4-diclorofenil)-7-metil-3-(2-metil-1-oxido-piridin-1-io-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona (**I-38** y **Co. No. 170**)

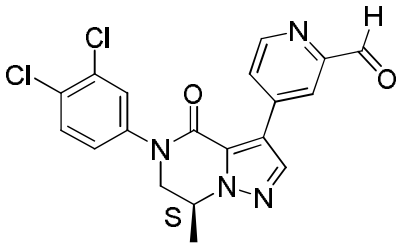


Se agregó ácido 3-cloroperoxibenzoico (2.03 g, 11.77 mmol) a una solución agitada del intermedio **I-34** (2.28 g, 5.88 mmol) en DCM (37 mL) a 0°C. La mezcla se dejó alcanzar TA y se agitó a TA durante 2 h. La mezcla se trató con una solución saturada de Na_2CO_3 y se diluyó con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y los

disolventes se evaporaron al vacío para proporcionar el compuesto intermedio **I-38** (1.84 g, 77%) que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Intermedio 39 (I-39)

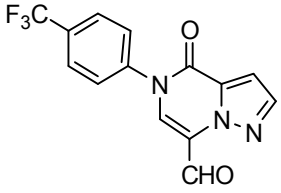
4-[(7*S*)-5-(3,4-diclorofenil)-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]piridina-2-carbaldehído (**I-39**)



Se agregó dióxido de manganeso (2.39 g, 27.57 mmol) a una solución del compuesto final 125 (**E-14**) (1.11 g, 2.75 mmol) en cloroformo (11.7 mL). La mezcla se agitó a TA durante 16 h, a 60°C durante 5 h y luego a TA durante 16 h. Luego, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y se lavó con DCM. El disolvente se evaporó al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (sílice; EtOAc en DCM 0/100 a 50/50). Las fracciones deseadas se recogieron y evaporaron al vacío para proporcionar el compuesto intermedio **I-39** (537 mg, 48%) como un sólido amarillo claro.

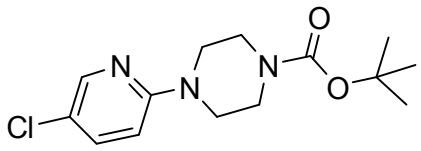
Intermedio 40 (I-40)

El siguiente intermedio se sintetizó siguiendo un procedimiento sintético análogo tal como se describe para el **intermedio 39**.

Estructura	**Número del intermedio**	**Material de partida**
	**I-40**	**I-37**

Intermedio 41 (I-41)

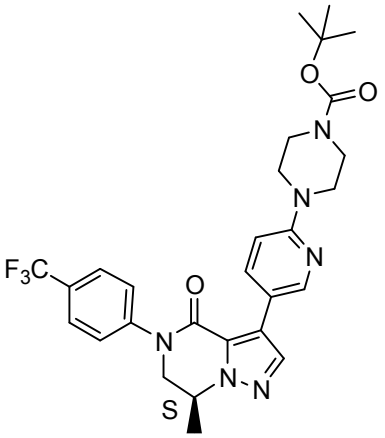
terc-Butil 4-(5-cloro-2-piridil)piperazina-1-carboxilato (**I-41**)



Una mezcla de 2-bromo-5-cloropiridina (1.5 g, 7.79 mmol), 1-BOC-piperazina (2.18 g, 11.69 mmol), *terc*-butóxido de sodio (1.49 g, 15.59 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (0.451 g, 0.78 mmol) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (0.357 g, 0.390 mmol) en tolueno (25 mL) se agitó a 120°C durante 16 h. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La mezcla se filtró a través de una almohadilla corta de tierra de diatomeas. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (sílice, EtOAc en DCM 0/100 a 20/80). Las fracciones deseadas se recogieron y evaporaron al vacío para proporcionar el compuesto intermedio **I-41** (0.888 g, 38%) como un sólido naranja.

Intermedio 42 (I-42)

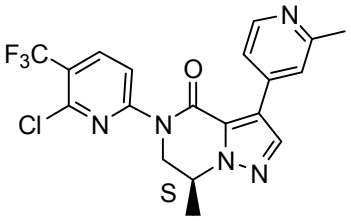
terc-Butil 4-[5-[(7*S*)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]-2-piridil]piperazina-1-carboxilato (**I-42**)



Una suspensión del intermedio **I-41** (478 mg, 1.60 mmol), intermedio **I-33a** (653 mg, 1.55 mmol), acetato de paladio(II) (7 mg, 0.032 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (26 mg, 0.064 mmol) y K_2CO_3 (554 mg, 4.013 mmol) en CH_3CN (1.6 mL) y H_2O (2.5 mL) se enjuagó con nitrógeno por unos pocos minutos y la mezcla se agitó a 80°C durante 24 h. Luego la mezcla se diluyó con H_2O y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y el disolvente se evaporó al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (sílice; EtOAc en DCM 0/100 a 50/50). Las fracciones deseadas se recogieron y evaporaron al vacío para proporcionar el compuesto intermedio **I-42** (663 mg, 74%) como un aceite amarillo.

Intermedio 43 y compuesto final 188

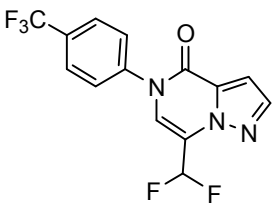
(7*S*)-5-[6-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridil]-7-metil-3-(2-metil-4-piridil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona (**I-43** y **Co. No. 188**)



Se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (47 mg, 0.041 mmol) a una suspensión agitada del intermedio **I-18** (100 mg, 0.413 mmol), 2,6-dicloro-3-(trifluorometil)piridina (86 µL, 0.620 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (47 mg, 0.082 mmol), Cs_2CO_3 (269 mg, 0.825 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) en un tubo sellado y bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a 120°C durante 4 h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y se lavó con DCM. El filtrado se evaporó al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (sílice, EtOAc en DCM 0/100 a 30/70). Las fracciones deseadas se recogieron y concentraron al vacío. Luego el producto se trituró con Et_2O y se filtró para proporcionar el compuesto intermedio **I-43** (71 mg, 40%) como un sólido blanco.

Intermedio 44 (I-44)

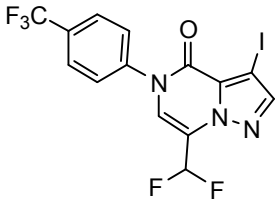
7-(Difluorometil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]pirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona (**I-44**)



Se agregó trifluoruro de dietilaminoazufre (0.373 mL, 3.866 mmol) a una solución agitada del intermedio **I-40** (297 mg, 0.966 mmol) en DCM (33 mL) a 0°C. La mezcla se dejó entibiar hasta alcanzar TA y se agitó durante 5 h. Luego se agregó más trifluoruro de dietilaminoazufre (0.355 mL, 2.9 mmol) a 0°C y la mezcla se agitó a TA durante 20 h. La mezcla se trató con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (sílice; DCM). Las fracciones deseadas se recogieron y concentraron al vacío para proporcionar el compuesto intermedio **I-44** (258 mg, 81%) como un aceite incoloro.

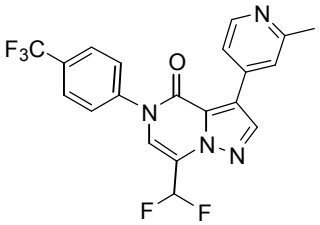
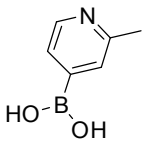
Intermedio 45 (I-45)

El siguiente intermedio se sintetizó siguiendo un procedimiento sintético análogo tal como se describe para el **intermedio 23**.

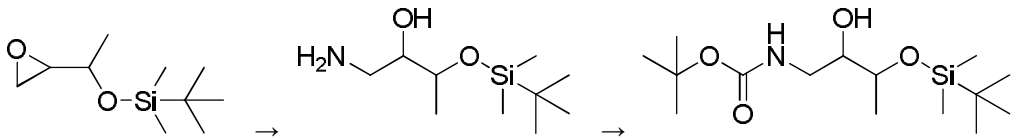
Estructura	Número del intermedio	Materiales de partida
	**I-45**	**I-44**

Intermedio 46 (I-46)

El siguiente intermedio se sintetizó siguiendo un procedimiento sintético análogo tal como se describe para el **intermedio 18**.

Estructura	Número del intermedio	Materiales de partida
	**I-46**	**I-45** 

Intermedios 47 y 48 (**I-47 e I-48**)



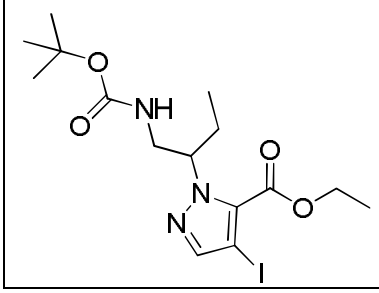
I-47 **I-48**

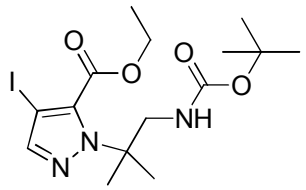
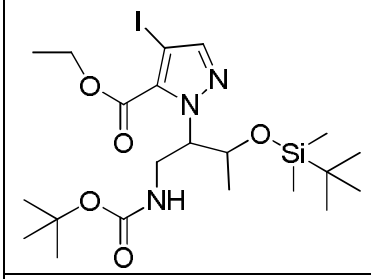
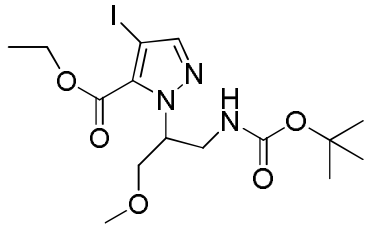
i) se agregó NH_3 (28% en agua, 54 mL) sobre 2-[1-[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]etil]-oxirano (4.73 g, 23.373 mmol) y la mezcla se agitó a 120°C durante 40 min bajo irradiación de microondas. El disolvente luego se concentró al vacío para proporcionar el compuesto intermedio **I-47** como un aceite naranja (3.298 g, 64%).

ii) el Intermedio **I-48** se sintetizó siguiendo un procedimiento análogo sintético tal como se describe para el **intermedio I-3**. Comenzando a partir del intermedio **I-47** (3.269 g, 14.9 mmol), el compuesto intermedio **I-48** se obtuvo como un aceite incoloro (4.642 g, 97.5%).

Intermedios 49-52 (I-49 a I-52)

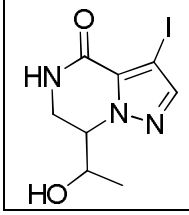
Los siguientes intermedios se sintetizaron siguiendo un procedimiento sintético análogo tal como se describe para el **intermedio 6**.

Estructura	Número del intermedio	Materiales de partida
	**I-49**	**I-2** éster 1,1-dimetiletílico de ácido *N*-(2-hidroxibutil)-carbámico

	**I-50**	**I-2** éster 1,1-dimetiletílico de ácido *N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-carbámico
	**I-51**	**I-2** **I-48**
	**I-52**	**I-2** *terc*-Butil *N*-(2-hidroxi-3-metoxipropil)carbamato

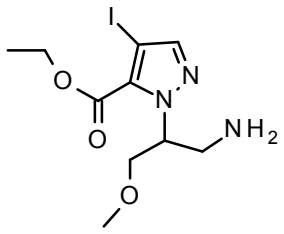
Intermedio 53 (I-53)

El siguiente intermedio se sintetizó siguiendo el procedimiento para la síntesis del intermedio **I-29**, seguido por el procedimiento para la síntesis del intermedio **I-30**.

Estructura	Número del intermedio	Materiales de partida
	**I-53**	**I-51**

Intermedio 54 (I-54)

Etil 2-[1-(aminometil)-2-metoxi-etil]-4-yodo-pirazol-3-carboxilato (**I-54**)

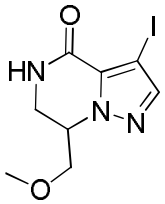


.HCl

Se agregó HCl (4 M en dioxano, 2.2 mL, 8.82 mmol) a una solución del intermedio **I-52** (0.8 g, 1.765 mmol) en CH_3CN (8 mL). La mezcla se agitó a TA durante 1 h y luego el disolvente se concentró al vacío para proporcionar el compuesto intermedio **I-54** (700 mg, 87%) como un sólido crema.

Intermedio 55 (I-55)

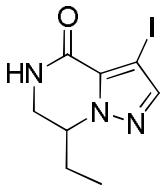
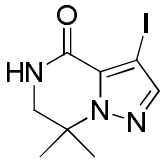
3-Yodo-7-(metoximetil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona (**I-55**)



Se agregó Et_3N (0.55 mL, 3.98 mmol) a una solución del intermedio **I-54** (0.7 g, 1.80 mmol) en DMF (6.7 mL). La mezcla se agitó a TA durante 3 h luego se neutralizó con una solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío para proporcionar el compuesto intermedio **I-55** (440 mg, 80%) como un sólido blanco.

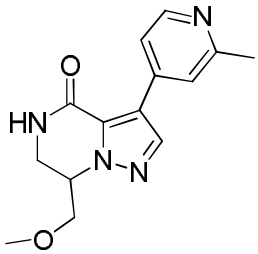
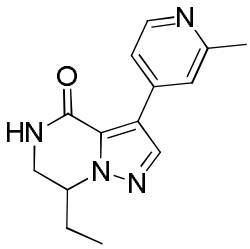
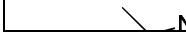
Intermedios 56 y 57 (I-56 e I-57)

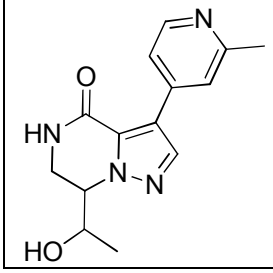
Los siguientes intermedios se sintetizaron siguiendo un procedimiento sintético análogo como el que se describió para el **intermedio 15**.

Estructura	Número del intermedio	Material de partida
	**I-56**	**I-49**
	**I-57**	**I-50**

Intermedios 58-61 (I-58 a I-61)

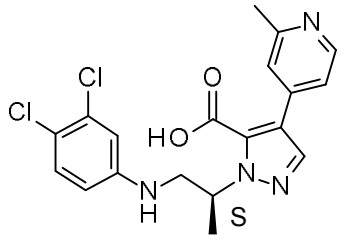
Los siguientes intermedios se sintetizaron siguiendo un procedimiento sintético análogo tal como se describe para el **intermedio 25**.

Estructura	Número del intermedio	Materiales de partida
	**I-58**	**I-55** ácido 2-picolina-4-borónico
	**I-59**	**I-56** ácido 2-picolina-4-borónico
		**I-57**

	I-60	ácido 2-picolina-4-borónico
	**I-61**	**I-53**
		ácido 2-picolina-4-borónico

Intermedio 62 (I-62)

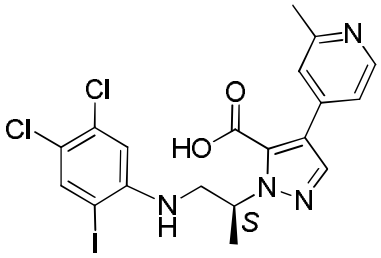
2-[(1*S*)-2-(3,4-dicloroanilino)-1-metil-etil]-4-(2-metil-4-piridil)pirazol-3-ácido carboxílico (**I-62**)



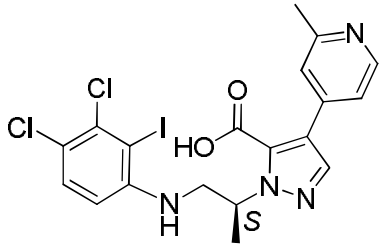
Se agregó hidruro de sodio (60% dispersión en aceite mineral, 20 mg, 0.344 mmol) a una solución de compuesto **Co. No. 6a** (200 mg, 0.516 mmol) en DMF (4 mL) y la mezcla se agitó a 60°C durante 24 h. Luego se agregó más hidruro de sodio (60% dispersión en aceite mineral, 11 mg, 0.172 mmol) y la mezcla se agitó a 60°C durante 3 h. Luego, la mezcla se aplacó con una solución saturada de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío para proporcionar el compuesto intermedio **I-62** (230 mg, cuantitativo) como un sólido que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Intermedio 63 (I-63)

ácido 2-[(1*S*)-2-(4,5-dicloro-2-yodo-anilino)-1-metil-etil]-4-(2-metil-4-piridil)pirazol-3-carboxílico (**I-63a**) y ácido 2-[(1*S*)-2-(3,4-dicloro-2-yodo-anilino)-1-metil-etil]-4-(2-metil-4-piridil)pirazol-3-carboxílico (**I-63b**)



(I-63a)

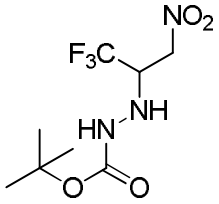


(I-63b)

Se agregó *N*-yodosuccimida (124 mg, 0.552 mmol) a una solución del compuesto intermedio I-62 (224 mg, 0.5523 mmol) en cloroformo (5 mL) y la mezcla se agitó a TA durante 3 h. Luego se agregó más *N*-yodosuccimida (62 mg, 0.277 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 18 h. Luego la reacción se aplacó con una solución saturada de Na_2SO_3 y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el disolvente se evaporó al vacío para proporcionar una mezcla de compuestos intermedios **I-63a** e **I-63b** (240 mg, 41%) que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Intermedio 64 (I-64)

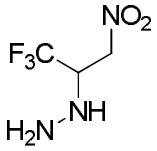
terc-Butil *N*-[[2,2,2-trifluoro-1-(nitrometil)etil]amino]carbamato (**I-64**)



Se agregó *terc*-butil carbazato (281 mg, 2.13 mmol) a una solución agitada de 3,3,3-trifluoro-1-nitro-prop-1-eno (preparado como se describe en *J. Fluor Chem.* **2008**, 767-774) (73 µL, 0.709 mmol) en MeOH (3.1 mL) a TA. La mezcla se agitó durante 1 h y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (sílice, EtOAc en Heptano 40/60 a 60/40) para proporcionar el compuesto intermedio **I-64** (200 mg, cuant.)

Intermedio 65 (I-65)

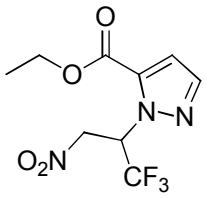
Sal clorhidrato de [2,2,2-Trifluoro-1-(nitrometil)etil]hidrazina (**I-65**)



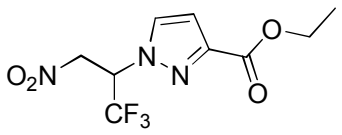
Se agregó HCl (6M en 1,4-dioxano, 10.5 mL, 42 mmol) a una solución del intermedio **I-64** (1.15 g, 4.2 mmol) en MeOH (10 mL) a TA. La mezcla se agitó durante 2 h y los disolventes se evaporaron al vacío para proporcionar el compuesto intermedio **I-65** (880 mg, cuant.) que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Intermedio 66 (I-66)

Etil 2-[2,2,2-trifluoro-1-(nitrometil)etil]pirazol-3-carboxilato (**I-66a**) y etil 1-[2,2,2-trifluoro-1-(nitrometil)etil]pirazol-3-carboxilato (**I-66b**)



I-66a

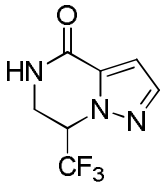


I-66b

Se agitaron etil piruvato (77 µL, 0.692 mmol) y *N*,*N*-dimetilformamida dimetil acetal (92 µL, 0.692 mmol) a TA durante 16 h. La solución marrón/roja oscura se agregó a una solución del intermedio **I-65** (145 mg, 0.692 mmol) en EtOH (2 mL). La mezcla se agitó a 85°C durante 3 h. El disolvente se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (sílice; EtOAc en Heptano 30/70 a 60/40) para proporcionar los compuestos intermedios **I-66a** (78 mg, 40%) e **I-66b** (54 mg, 28%).

Intermedio 67 (I-67)

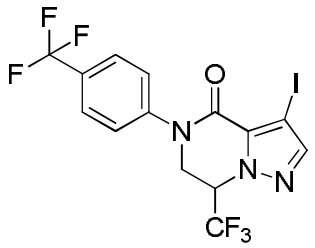
7-Metil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona (**I-67**)



Se agregaron Pd (10% sobre carbón, 100 mg, 0.094 mmol) y formiato de amonio (112 mg, 1.78 mmol) a una solución agitada del intermedio **I-66** (100 mg, 0.355 mmol) en MeOH (3.3 mL). La mezcla se agitó en un tubo sellado a 70°C durante 2 h. El disolvente se concentró al vacío para proporcionar el compuesto intermedio **I-67** (70 mg, 96%) que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Intermedio 68 (I-68)

3-Yodo-7-(trifluorometil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona (**I-68**)

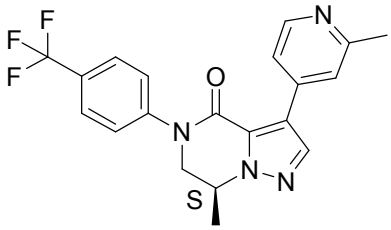


El compuesto intermedio **I-68** se sintetizó siguiendo la secuencia de un procedimiento sintético análogo tal como se describe para el intermedio **I-22** comenzando a partir del intermedio **I-67** y 4-bromobenzotrifluoruro, seguido por el procedimiento para el intermedio **I-23**.

Compuestos Finales

Ejemplo 1

(7*S*)-7-Metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona (**E-1, Co. No. 1**)



Procedimiento A: Se agregó yoduro de cobre (I) (872 mg, 4.58 mmol) a una suspensión agitada del intermedio **I-18** (1.85 g, 7.64 mmol), 4-bromobenzotrifluoruro (2.14 mL, 15.27 mmol), K_2CO_3 (2.11 g, 15.27 mmol) y *N,N'*-dimetiletilendiamina (0.492 mL, 4.58 mmol) en tolueno (70 mL) en un tubo sellado y bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a 100°C durante 16 h. Luego se agregó DMF (10 mL) y la mezcla se agitó a 100°C durante 8 h más. La mezcla se filtró a través de tierra de diatomeas y se lavó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución de NH_4OH diluido, se secó (Na_2SO_4), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (sílice; EtOAc en Heptano 20/80 a 50/50). Se recogieron las fracciones deseadas y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto se precipitó con heptano, se filtró y secó al vacío para proporcionar el **compuesto 1** como producto final como un sólido blanco (2.32 g, 78%). ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.75 (d, *J*=6.4 Hz, 3 H), 2.57 (s, 3 H), 4.02 (dd, *J*=12.7, 7.2 Hz, 1 H), 4.30 (dd, *J*=12.6, 4.2 Hz, 1 H), 4.75 - 4.84 (m, 1 H), 7.44 (d, *J*=5.2 Hz, 1 H), 7.49 (d, *J*=3.8 Hz, 2 H), 7.51 (s, 1 H), 7.71 (d, *J*=8.4 Hz, 2 H), 7.80 (s, 1 H), 8.48 (d, *J*=5.2 Hz, 1 H).

Procedimiento B: Se agregó yoduro de cobre (I) (94 mg, 0.495 mmol) a una suspensión agitada del intermedio **I-18** (200 mg, 0.825 mmol), 4-bromobenzotrifluoruro (0.231 mL, 1.651 mmol), K_2CO_3 (228 mg, 1.65 mmol) y *N,N'*-dimetiletilendiamina (53 µL) en tolueno (7.5 mL) en un tubo sellado y bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a 100°C durante toda la noche. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y se lavó con DCM. La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (sílice, EtOAc en Heptano 0/100 a 70/30). Las fracciones deseadas se recogieron y concentraron al vacío para proporcionar el **compuesto 1** (283 mg, 89%) como un sólido rosa.

Procedimiento C: Se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (384 mg, 0.332 mmol) a una suspensión agitada del intermedio **I-23** (2 g, 4.74 mmol) y éster de pinacol de ácido 2-metilpiridina-4-borónico (1.66 g, 7.60 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y una solución saturada de Na_2CO_3 (5 mL) en un tubo sellado bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a 100°C durante 16 h. Luego la mezcla se diluyó con H_2O y se extrajo con DCM y DCM con una pequeña cantidad de EtOH. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y el disolvente se evaporó al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (sílice; solución 7M de amoníaco en MeOH en DCM 0/100 a 3/97 luego EtOAc en Heptano 0/100 a 100/0). Las fracciones deseadas se recogieron y evaporaron al vacío para proporcionar el **compuesto 1** como un sólido blanco (480 mg, 26%). (Se recuperaron 1.31 g de material de partida).

Procedimiento D; descripción general de una síntesis realizada a gran escala mediante la cual se asiló el Co. No. 1 con un rendimiento del 90% antes de su purificación:

Se creó el vacío en una mezcla de **I-18** (1 eq.), carbonato de potasio (2 eq.), yoduro de cobre (I) (0.3 eq.), 4-bromobenzotrifluoruro (1.3 eq.), N,N'-dimetiletilendiamina (0.35 eq.), DMF (5 mL/g de I-18) y tolueno (8 mL/g de I-18)

y se volvió a llenar de nitrógeno 3 veces. Se calentó hasta 100-110 °C y se agitó a 100-110 °C durante 7-8 h bajo nitrógeno. La solución de reacción se concentró para eliminar el tolueno por debajo de 50 °C. Se agregó acetato de isopropilo (15 mL/g de I-18). La mezcla se lavó con una solución acuosa de NH_4OH al 5% (3 x 7 mL/g de I-18), y después N-acetil-L-cisteína al 5% y una solución acuosa de K_2CO_3 al 5% (2 x 7 mL/g de I-18) a 10-25 °C. Por último, se lavó con una solución acuosa de NaCl al 5% (5 mL/g de I-18). La solución obtenida se concentró y se coevaporó con MTBE para eliminar el acetato de isopropilo. El sólido resultante se filtró y se secó al vacío a 45-50 °C. Se obtuvo el **Co. No. 1** como un sólido blanquecino que se purificó adicionalmente como se indica a continuación:

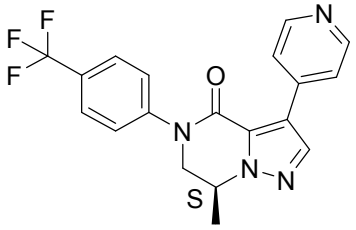
El **Co. No. 1** se disolvió en una mezcla de disolventes constituida por IPA (4 mL/g de Co. No. 1) y agua (1 mL/g de Co. No. 1) a 48-55 °C. La solución se filtró y se enfrió hasta 0-5 °C. Se utilizó una mezcla de IPA/agua (0.5 mL/g de Co. No. 1, 4/1 v/v) para lavar. Se agregó agua (650 µL/g de Co. No. 1) gota a gota y se agregaron gérmenes cristalinos de **Co. No. 1**. La mezcla se agitó a 0-5 °C durante 3-4 h. Se agregó agua (14 mL/g de Co. No. 1) gota a gota a 0-5 °C durante 3-4 h y la suspensión se agitó a 0-5 °C durante 5-6 h. El producto húmedo se filtró y se lavó con agua (2 mL/g de Co. No. 1), después se secó al vacío a 45-50 °C durante 16 h para obtener **Co. No. 1** como un sólido blanco.

Para el compuesto 1 (pf por DSC = 155.35°C), la sal clorhidrato (.HCl) (pf por DSC = se descompone por encima de 200°C); la sal sulfato (.H_2SO_4) (pf por DSC = se descompone por encima de 200°C); la sal metano sulfonato (.CH_3SO_3H) (pf por DSC = 252°C); y la sal maleato (.$HO_2CCH=CHCO_2H$-*cis*) (pf por DSC = 163°C); en donde los pf se determinaron mediante DSC (Mettler Toledo Q2000 MDSC, calentando desde 25 hasta 350°C a 10°C /min) se obtuvieron siguiendo el procedimiento descrito a continuación:

Se agitaron el compuesto 1 (1.5 g) en 9 mL de IPA o acetona (se generaron sales clorhidrato y sulfato en acetona; se generaron sales metanosulfonato y maleato en IPA) a 50°C hasta que se disolvió todo el sólido. El ácido (1.1 equivalentes molares) se agregó a la solución y la mezcla de reacción se agitó adicionalmente durante 2 h a 50°C, luego se enfrió hasta alcanzar 20°C en 1 h y se agitó adicionalmente durante 30 h a 20°C. La suspensión se filtró y los sólidos se secaron a 50°C en un horno de vacío durante toda la noche.

Ejemplo 2

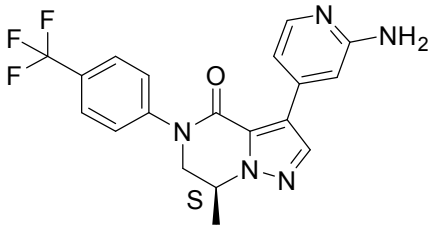
(7*S*)-7-Metil-3-piridin-4-il-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo [1,5-a]pirazin-4(5H)-ona (**E-2, Co. No. 2**)



Se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (41 mg, 0.036 mmol) a una suspensión agitada del intermedio **I-23** (300 mg, 0.71 mmol) y ácido piridina-4-borónico (114 mg, 0.93 mmol) en 1,4-dioxano (3.3 mL) y una solución saturada de $NaHCO_3$ (1.5 mL). La mezcla se agitó a 150°C durante 10 min con irradiación de microondas. Luego la mezcla se diluyó con H_2O y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y el disolvente se evaporó al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (sílice; MeOH en DCM 0/100 a 6/94). Se recogieron las fracciones deseadas y los disolventes se evaporaron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de intercambio iónico utilizando un cartucho ISOLUTE® SCX2 eluyendo primero con MeOH y luego con solución 7M de amoníaco en MeOH. Las fracciones deseadas contenidas en la solución 7M de amoníaco en MeOH se recogieron y los disolventes se evaporaron al vacío. El residuo se precipitó con DIPE para proporcionar el **compuesto 2** como un sólido blanco (215 mg, 81%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.76 (d, *J*=6.5 Hz, 3 H), 4.03 (dd, *J*=12.7, 7.2 Hz, 1 H), 4.31 (dd, *J*=12.7, 4.2 Hz, 1 H), 4.81 (qdd, *J*=6.7, 6.7, 6.7, 6.5, 4.3 Hz, 1 H), 7.51 (d, *J*=8.1 Hz, 2 H), 7.65 (dd, *J*=4.4, 1.6 Hz, 2 H), 7.71 (d, *J*=8.3 Hz, 2 H), 7.83 (s, 1 H), 8.60 (dd, *J*=4.6, 1.8 Hz, 2 H).

Ejemplo 3

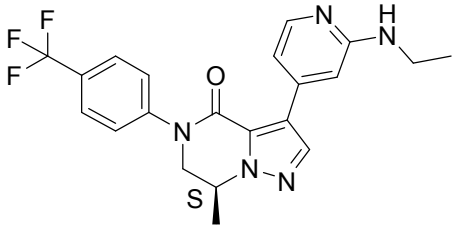
(7S)-3-(2-Aminopiridin-4-il)-7-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona (**E-3, Co. No. 71**)



Se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (96 mg, 0.083 mmol) a una suspensión agitada del intermedio **I-23** (700 mg, 1.66 mmol) y el intermedio **I-24** (458 mg, 3.32 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y una solución saturada de $NaHCO_3$ (5 mL). La mezcla se agitó a 150°C durante 10 min con irradiación de microondas. Luego la mezcla se diluyó con H_2O y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y el disolvente se evaporó al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (sílice; MeOH en DCM 0/100 a 10/90). Las fracciones deseadas se recogieron y los disolventes se evaporaron al vacío y el residuo se purificó mediante RP HPLC (RP C18 XBridge™ 30 x 100 mm 5 um), Fase móvil (gradiente de 67% 0.1% NH_4CO_3H/NH_4OH pH 9 solución en agua, 33% CH_3CN a 50% 0.1% NH_4CO_3H/NH_4OH pH 9 solución en agua, 50% CH_3CN). El residuo se purificó mediante cromatografía de intercambio iónico utilizando un cartucho ISOLUTE® SCX2 eluyendo primero con MeOH y luego con solución 7M de amoníaco en MeOH. Las fracciones deseadas contenidas en la solución 7M de amoníaco en MeOH se recogieron y los disolventes se evaporaron al vacío para proporcionar el **compuesto 71** como producto final como un sólido blanco (163 mg, 25%). ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.74 (d, *J*=6.4 Hz, 3 H) 4.01 (dd, *J*=12.6, 7.1 Hz, 1 H) 4.29 (dd, *J*=12.6, 4.2 Hz, 1 H) 4.43 (s a., 2 H) 4.78 (quin, *J*=6.6, 4.3 Hz, 1 H) 6.94 (dd, *J*=5.5, 1.4 Hz, 1 H) 6.98 (s, 1 H) 7.51 (d a, *J*=8.4 Hz, 2 H) 7.71 (d a, *J*=8.4 Hz, 2 H) 7.79 (s, 1 H) 8.06 (d, *J*=4.9 Hz, 1 H).

Ejemplo 4

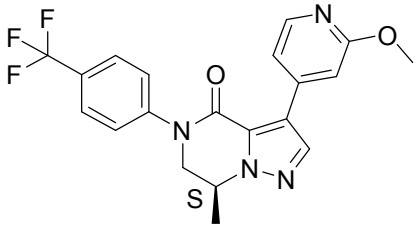
(7*S*)-3-[2-(Etilamino)-4-piridil]-7-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona (**E-4, Co. No. 44**)



Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (246 mg, 1.16 mmol) a una solución agitada del **compuesto 71** (300 mg, 0.77 mmol) y acetaldehído (0.048 mL, 0.85 mmol) en 1,2-dicloroetano (3 mL). La mezcla se agitó a TA durante 16 h. Luego la mezcla se diluyó con una solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y el disolvente se evaporó al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (sílice; EtOAc en heptano 0/100 a 40/60). Se recogieron las fracciones deseadas y los disolventes se evaporaron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de intercambio iónico utilizando un cartucho ISOLUTE® SCX2 eluyendo primero con MeOH y luego con solución 7M de amoníaco en MeOH. Las fracciones deseadas contenidas en la solución 7M de amoníaco en MeOH se recogieron y los disolventes se evaporaron al vacío y el residuo se purificó mediante RP HPLC (RP C18 XBridge™ 30 x 100 mm 5 um), Fase móvil (gradiente de 60% 0.1% NH_4CO_3H/NH_4OH pH 9 solución en agua, 40% CH_3CN a 43% 0.1% NH_4CO_3H/NH_4OH pH 9 solución en agua, 57% CH_3CN). El residuo se precipitó con DIPE para proporcionar el **compuesto 44** como un sólido blanco (28 mg, 9%). ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.24 (t, *J*=7.2 Hz, 3 H) 1.74 (d, *J*=6.4 Hz, 3 H) 3.29 - 3.37 (m, 2 H) 4.00 (dd, *J*=12.6, 7.1 Hz, 1 H) 4.29 (dd, *J*=12.6, 4.2 Hz, 1 H) 4.42 (br. t, *J*=4.6 Hz, 1 H) 4.74 - 4.82 (m, 1 H) 6.83 (s, 1 H) 6.84 (dd, *J*=5.3, 1.3 Hz, 1 H) 7.51 (d a, *J*=8.7 Hz, 2 H) 7.70 (d a, *J*=8.7 Hz, 2 H) 7.79 (s, 1 H) 8.07 (d, *J*=5.5 Hz, 1 H).

Ejemplo 5

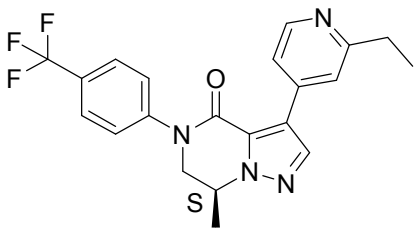
(7*S*)-3-(2-Metoxi-4-piridil)-7-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona (**E-5, Co. No. 45**)



Se agregó yoduro de cobre (I) (66 mg, 0.348 mmol) a una suspensión agitada del intermedio **I-25** (150 mg, 0.58 mmol), 4-bromobenzotrifluoruro (209 mg, 0.93 mmol), K_2CO_3 (161 mg, 1.16 mmol) y *N*,*N*'-dimetiletilendiamina (0.037 mL, 0.348 mmol) en tolueno (3.75 mL) en un tubo sellado y bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a 100°C durante 24 h. Luego, se agregó más 4-bromobenzotrifluoruro (131 mg, 0.58 mmol) y la mezcla se agitó a 100°C durante 16 h más. La mezcla se filtró a través de tierra de diatomeas y se lavó con DCM. La capa orgánica se evaporó al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (sílice; EtOAc en Heptano 0/100 a 20/80). Se recogieron las fracciones deseadas y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto se precipitó con Et_2O. El sólido se purificó mediante RP HPLC (RP C18 XBridge™ 30 x 100 mm 5 um), fase móvil (gradiente de 60% 0.1% NH_4CO_3H/NH_4OH pH 9 solución en agua, 40% CH_3CN a 43% 0.1% NH_4CO_3H/NH_4OH pH 9 solución en agua, 57% CH_3CN) para proporcionar el **compuesto 45** como un sólido blanco (130 mg, 56%). %). ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.75 (d, *J*=6.6 Hz, 3 H) 3.94 (s, 3 H) 4.02 (dd, *J*=12.7, 7.2 Hz, 1 H) 4.30 (dd, *J*=12.6, 4.2 Hz, 1 H) 4.75 - 4.83 (m, 1 H) 7.09 (s, 1 H) 7.23 (dd, *J*=5.5, 1.2 Hz, 1 H) 7.50 (d a, *J*=8.7 Hz, 2 H) 7.70 (d a, *J*=8.7 Hz, 2 H) 7.79 (s, 1 H) 8.14 (d, *J*=5.5 Hz, 1 H).

Ejemplo 6

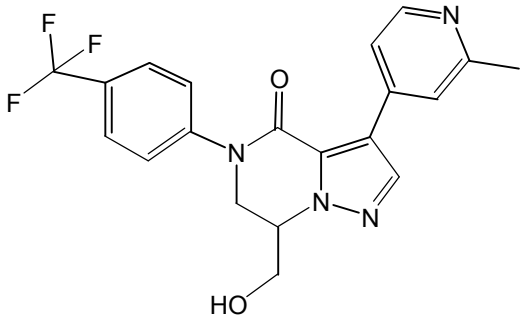
(7*S*)-3-(2-Etil-4-piridil)-7-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona (**E-6, Co. No. 46**)



Una solución del intermedio **I-27** (114 mg, 0.29 mmol) en EtOH (5.7 mL) se hidrogenó en un reactor H-Cube® (1 mL/min, cartucho 30 mm $Pd(OH)_2$/C 20%, modo completo de H_2, TA, 1 ciclo). Luego, el disolvente se evaporó al vacío. El producto bruto se purificó mediante RP HPLC (RP C18 XBridge™ 30 x 100 mm 5 um), Fase móvil (gradiente de 60% 0.1% NH_4CO_3H/NH_4OH pH 9 solución en agua, 40% CH_3CN a 43% 0.1% NH_4CO_3H/NH_4OH pH 9 solución en agua, 57% CH_3CN) para proporcionar el **compuesto 46** como un sólido blanco (84 mg, 73%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.32 (t, *J*=7.6 Hz, 3 H) 1.75 (d, *J*=6.7 Hz, 3 H) 2.85 (c, *J*=7.6 Hz, 2 H) 4.02 (dd, *J*=12.7, 7.2 Hz, 1 H) 4.31 (dd, *J*=12.7, 4.2 Hz, 1 H) 4.80 (quin, *J*=6.7, 4.2 Hz, 1 H) 7.46 (dd, *J*=5.1, 1.6 Hz, 1 H) 7.48 (s a, 1 H) 7.51 (d a, *J*=8.3 Hz, 2 H) 7.71 (d a, *J*=8.3 Hz, 2 H) 7.81 (s, 1 H) 8.51 (dd, *J*=5.3, 0.7 Hz, 1 H).

Ejemplo 7

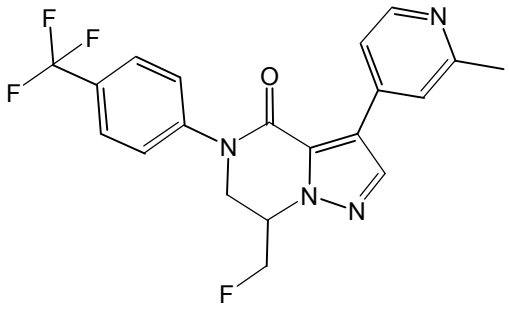
7-(Hidroximetil)-3-(2-metil-4-piridil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona (**E-7, Co. No. 87**)



Se agregó yoduro de cobre (I) (0.135 g, 0.709 mmol) a una suspensión agitada del intermedio **I-31** (305 mg, 1.18 mmol), 4-bromobenzotrifluoruro (298 µL, 2.12 mmol), K_2CO_3 (330 mg, 2.36 mmol) y *N*,*N*'-dimetiletilendiamina (76 µL, 0.71 mmol) en tolueno (7.63 mL) en un tubo sellado y bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a 100°C durante 18 h. Luego se agregaron más K_2CO_3 (160 mg, 1.18 mmol), yoduro de cobre (I) (0.067 g, 0.354 mmol), *N*,*N*'-dimetiletilendiamina (38 µL, 0.35 mmol) y 4-bromobenzotrifluoruro (132 µL, 0.95 mmol) bajo nitrógeno y la mezcla se agitó a 100°C durante 5 h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y se lavó con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (sílice; metanol en DCM 0/100 a 7/93). Las fracciones deseadas se recogieron y concentraron al vacío para proporcionar el **compuesto 87** (321 mg, 68%) como aceite amarillo que se precipitó en reposo a TA.

Ejemplo 8

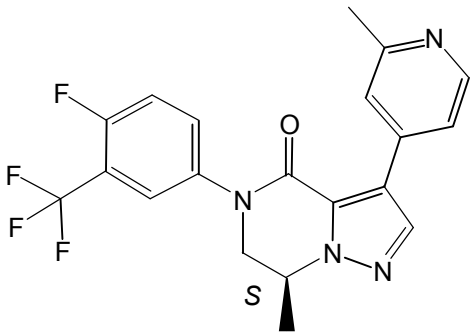
7-(Fluorometil)-3-(2-metil-4-piridil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona (**E-8, Co. No. 52**)



Se agregó trifluoruro de (dietilamino)azufre (23 µL, 0.185 mmol) a una solución agitada del **compuesto 87** (50 mg, 0.124 mmol) en DCM (2.4 mL) a -10°C. La mezcla se dejó entibiar hasta alcanzar TA y se agitó durante 18 h. La mezcla se trató con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (sílice; EtOAc en DCM 0/100 a 100/0 y MeOH en EtOAc 0/100 a 1/99). Las fracciones deseadas se recogieron y concentraron al vacío. Luego el compuesto se trituró con DIPE para proporcionar el **compuesto 52** (14.5 mg, 29%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.58 (s, 3 H) 4.31 (dd, *J*=13.1, 4.8 Hz, 1 H) 4.47 - 4.53 (m, 1 H) 4.86 - 5.07 (m, 3 H) 7.45 (d a, *J*=4.6 Hz, 1 H) 7.51 (d a, *J*=8.7 Hz, 2 H) 7.50 (s, 1 H) 7.72 (d a, *J*=8.7 Hz, 2 H) 7.85 (s, 1 H) 8.49 (d, *J*=5.2 Hz, 1 H).

Ejemplo 9

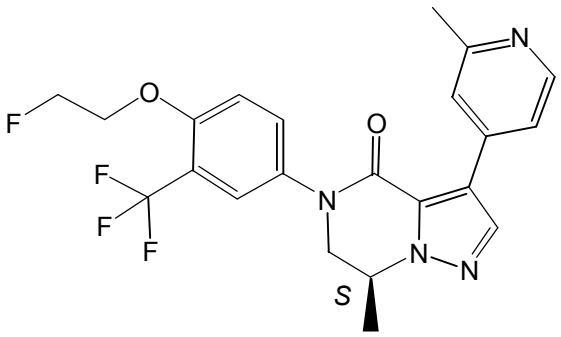
(7S)-5-[4-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-7-metil-3-(2-metil-4-piridil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona (**E-9, Co. No. 67**)



El **compuesto 67** se obtuvo comenzando a partir del intermedio **I-18** (160 mg, 0.66 mmol), 5-bromo-2-fluorobenzotrifluoruro (149 µL, 1.06 mmol), *N*,*N*'-dimetiletilendiamina (42 µL, 0.396 mmol), yoduro de cobre (I) (75 mg, 0.396 mmol), K_2CO_3 (182mg, 1.32 mmol) en tolueno (4.27 mL), siguiendo un procedimiento similar al descrito en **E-1**, proporcionando el **compuesto 67** (224 mg, 84%) como un sólido amarillo claro. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.76 (d, *J*=6.4 Hz, 3 H) 2.58 (s, 3 H) 3.98 (dd, *J*=12.7, 7.2 Hz, 1 H) 4.25 (dd, *J*=12.6, 4.2 Hz, 1 H) 4.80 (quin, *J*=6.6, 4.3 Hz, 1 H) 7.29 (d, *J*=9.5 Hz, 1 H) 7.43 (dd, *J*=5.2, 1.2 Hz, 1 H) 7.48 (s, 1 H) 7.54 - 7.61 (m, 2 H) 7.80 (s, 1 H) 8.49 (d, *J*=5.2 Hz, 1 H).

Ejemplo 10

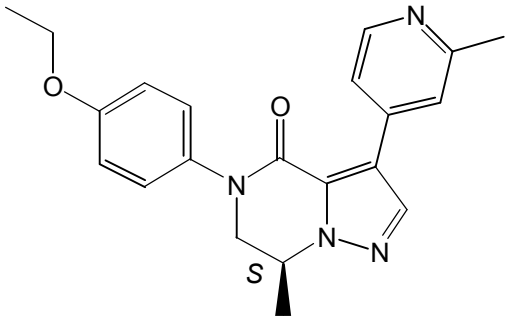
(7S)-5-[4-(2-Fluoroetoxi)-3-(trifluorometil)fenil]-7-metil-3-(2-metil-4-piridil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona (**E-10, Co. No. 77**)



Se agregó hidruro de sodio (60% dispersión en aceite mineral, 22 mg, 0.544 mmol) a una solución de 2-fluoroetanol (453 µL, 0.495 mmol) en DMF (4.5 mL) a 0°C y la mezcla se agitó a TA durante 10 minutos. Luego se agregó el **compuesto 67** (200 mg, 0.495 mmol). La mezcla se agitó a 110°C durante 23 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta alcanzar TA y una solución de 2-fluoroetanol (227 µL, 0.247 mmol) y se agregó hidruro de sodio (60% dispersión en aceite mineral, 12 mg, 0.297 mmol) en DMF (0.5 ml). La mezcla resultante se agitó a 110°C durante 16 h. La mezcla se aplacó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4) y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (sílice; solución 7M de amoníaco en MeOH en DCM/ DCM 0/100 a 2/98). Las fracciones deseadas se recogieron y los disolventes se evaporaron al vacío para proporcionar 164 mg del **compuesto 77**, que se purificó adicionalmente mediante RP HPLC (Fase estacionaria: C18 XBridge™ 30 x 100 mm 5 um), Fase móvil: Gradiente de 67% 0.1% NH_4CO_3H/NH_4OH pH 9 solución en agua, 33% CH_3CN a 50% 0.1% NH_4CO_3H/NH_4OH pH 9 solución en agua, 50% CH_3CN), proporcionando 125 mg del **compuesto 77**, que se purificó adicionalmente mediante RP HPLC (Fase estacionaria: C18 XBridge™ 30 x 100 mm 5 um), Fase móvil: Gradiente de 67% 0.1% NH_4CO_3H/NH_4OH pH 9 solución en agua, 33% CH_3CN a 50% 0.1% NH_4CO_3H/NH_4OH pH 9 solución en agua, 50% CH_3CN), proporcionando 117 mg del **compuesto 77** que se purificó adicionalmente mediante RP HPLC (Fase estacionaria: C18 XBridge™ 30 x 100 mm 5 µm), Fase móvil: Gradiente de 47% 0.1% NH_4CO_3H/NH_4OH pH 9 solución en agua, 53% MeOH a 30% 0.1% NH_4CO_3H/NH_4OH pH 9 solución en agua, 70% MeOH), proporcionando el **compuesto 77** (39 mg, 18%), también se recuperaron 38 mg de material de partida, **compuesto 67**. Para el **compuesto 77:** ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.75 (d, *J*=6.5 Hz, 3 H) 2.57 (s, 3 H) 3.96 (dd, *J*=12.8, 7.3 Hz, 1 H) 4.24 (dd, *J*=12.7, 4.4 Hz, 1 H) 4.28 - 4.38 (m, 2 H) 4.70 - 4.87 (m, 2 H) 4.75 - 4.83 (m, 1 H) 7.08 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H) 7.44 (dd, *J*=5.2, 1.3 Hz, 1 H) 7.48 - 7.57 (m, 3 H) 7.79 (s, 1 H) 8.47 (dd, *J*=5.3, 0.5 Hz, 1 H).

Ejemplo 11

Sal clorhidrato de (7S)-5-(4-etoxifenil)-7-metil-3-(2-metil-4-piridil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona (**E-11, Co. No. 81**)

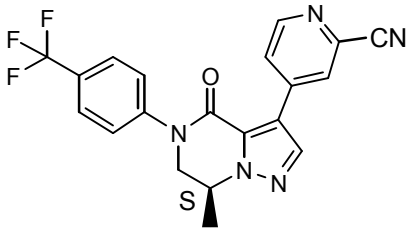


. HCl

Se agregó yoduro de cobre (I) (47 mg, 0.247 mmol) a una suspensión agitada del intermedio **I-18** (0.1 g, 0.413 mmol), 4-yodofenetol (0.164 g, 0.661 mmol), K_2CO_3 (114 mg, 0.825 mmol) y *N*,*N*'-dimetiletilendiamina (26 µL, 0.211 mmol) en tolueno (6 mL) en un tubo sellado y bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a 100°C durante 24 h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y se lavó con DCM. La capa orgánica se evaporó al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (sílice; EtOAc en DCM 0/100 a 40/60). Las fracciones deseadas se recogieron y concentraron al vacío para proporcionar el **compuesto 81** como un aceite. El residuo se disolvió en EtOAc y se agregó HCl (4N) (103 µL, 0.413 mmol). El residuo se trituró de DIPE, se filtró y secó al vacío para proporcionar el **compuesto 81** (163 mg, 99%) como un sólido blanco. Base libre: ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.35 (t, *J*=6.9 Hz, 3 H) 1.65 (d, *J*=6.5 Hz, 3 H) 2.50 (s, 3 H) 3.84 (dd, *J*=12.9, 7.0 Hz, 1 H) 3.97 (c, *J*=7.0 Hz, 2 H) 4.16 (dd, *J*=12.9, 4.3 Hz, 1 H) 4.60 - 4.76 (m, 1 H) 6.87 (d a, *J*=8.8 Hz, 2 H) 7.18 (d a, *J*=8.7 Hz, 2 H) 7.43 (d a, *J*=4.8 Hz, 1 H) 7.48 (s a, 1 H) 7.72 (s, 1 H) 8.39 (d a, *J*=4.3 Hz, 1 H); sal HCl: ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.34 (t, *J*=6.9 Hz, 3 H) 1.60 (d, *J*=6.3 Hz, 3 H) 2.68 (s, 3 H) 3.38 (s a., 1 H) 3.90 - 4.14 (m, 3 H) 4.28 (dd, *J*=13.0, 4.1 Hz, 1 H) 4.78 - 4.94 (m, 1 H) 7.00 (d a, *J*=8.9 Hz, 2 H) 7.35 (d a, *J*=8.8 Hz, 2 H) 8.23 - 8.42 (m, 3 H) 8.69 (d, *J*=6.3 Hz, 1 H).

Ejemplo 12

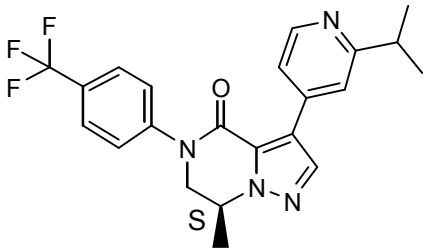
4-[(7*S*)-7-Metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]piridina-2-carbonitrilo (**E-12, Co. No. 127**)



Se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (42 mg, 0.036 mmol) a una suspensión agitada del intermedio **I-33a** (250 mg, 0.593 mmol) y 4-bromopiridina-2-carbonitrilo (162 mg, 0.884 mmol) en 1,4-dioxano (4 mL) y una solución saturada de Na_2CO_3 (2 mL). La mezcla se agitó a 150°C durante 10 min con irradiación de microondas. Luego la mezcla se diluyó con H_2O y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y el disolvente se evaporó al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (sílice; EtOAc en DCM 0/100 a 50/50). Las fracciones deseadas se recogieron y evaporaron al vacío. El residuo se precipitó con DIPE. El sólido se filtró para proporcionar el **compuesto 127** como un sólido blanco. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.77 (d, *J*=6.4 Hz, 3 H) 4.05 (dd, *J*=12.9, 7.4 Hz, 1 H) 4.32 (dd, *J*=12.7, 4.0 Hz, 1 H) 4.79 - 4.88 (m, 1 H) 7.51 (d a, *J*=8.4 Hz, 2 H) 7.74 (d a, *J*=8.4 Hz, 2 H) 7.86 (s, 1 H) 7.92 (dd, *J*=5.2, 1.7 Hz, 1 H) 8.04 - 8.14 (m, 1 H) 8.67 (d, *J*=5.2 Hz, 1 H).

Ejemplo 13

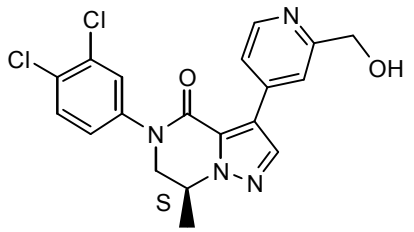
(7*S*)-3-(2-Isopropil-4-piridil)-7-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona (**E-13, Co. No. 126**)



Se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (26 mg, 0.022 mmol) a una suspensión agitada del intermedio **I-33b** (150 mg, 0.442 mmol) y 4-bromo-2-isopropil-piridina (preparado como se describe en el documento WO2009/118292) (97 mg, 0.486 mmol) en una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (1 mL) y 1,4-dioxano (1 mL). La mezcla se agitó a 120°C durante 10 min con irradiación de microondas. La mezcla se filtró a través de tierra de diatomeas y se lavó con DCM. La capa orgánica se lavó con agua, se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna ((sílice; solución 7N de amoníaco en MeOH en DCM 0/100 a 10/90) luego (sílice, EtOAc en DCM 0/100 a 30/70)) luego mediante RP HPLC (Fase estacionaria: C18 XSelect^{TM} 19 x 100 mm 5 µm, Fase móvil: Gradiente de 80% 0.1% NH_4CO_3H/NH_4OH pH 9 solución en agua, 20% CH_3CN a 0% 0.1% NH_4CO_3H/NH_4OH pH 9 solución en agua, 100% CH_3CN)). Las fracciones deseadas se recogieron y evaporaron al vacío para proporcionar el **compuesto 126** como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.32 (d, *J*=6.9 Hz, 6 H) 1.75 (d, *J*=6.7 Hz, 3 H) 3.08 (spt, *J*=6.9 Hz, 1 H) 4.02 (dd, *J*=12.7, 7.2 Hz, 1 H) 4.31 (dd, *J*=12.6, 4.0 Hz, 1 H) 4.80 (quin, *J*=6.7, 4.3 Hz, 1 H) 7.45 - 7.48 (m, 2 H) 7.51 (d a, *J*=8.3 Hz, 2 H) 7.71 (d a, *J*=8.6 Hz, 2 H) 7.81 (s, 1 H) 8.50 - 8.55 (m, 1 H).

Ejemplo 14

(7*S*)-5-(3,4-Diclorofenil)-3-[2-(hidroximetil)-4-piridil]-7-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona (**E-14, Co. No. 125**)



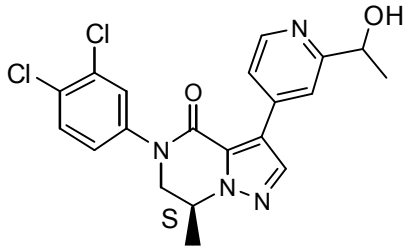
Una suspensión del intermedio **I-34** (1.09 g, 4.56 mmol) en anhídrido acético (8 mL) se agitó a 100°C durante 2 h. La mezcla se enfrió hasta alcanzar TA, y se vertió en agua (15 mL) y EtOAc (30 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con una solución saturada de $NaHCO_3$, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. El aceite resultante

se agitó con hidróxido de litio (259 mg, 10.81 mmol) en MeOH (5.45 mL) y H_2O (2.72 mL) a TA durante 30 min. Luego, se agregó EtOAc y la capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (sílice; solución 7M de amoníaco en MeOH en DCM 0/100 a 3/97). Las fracciones deseadas se recogieron y evaporaron al vacío para proporcionar el **compuesto 125** (670 mg, 61%).

El compuesto bruto **125** (100 mg) se purificó mediante RP HPLC (Fase estacionaria: C18 XBridge 30 x 100 mm 5 um), Fase móvil: Gradiente de 54% 0.1% NH_4CO_3H/NH_4OH pH 9 solución en agua, 46% CH_3CN a 64% 0.1% NH_4CO_3H/NH_4OH pH 9 solución en agua, 36% CH_3CN), proporcionando 72 mg **compuesto 125**. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.74 (d, *J*=6.4 Hz, 3 H) 3.73 (s a., 1 H) 3.96 (dd, *J*=12.7, 7.2 Hz, 1 H) 4.24 (dd, *J*=12.7, 4.3 Hz, 1 H) 4.72 - 4.83 (m, 3 H) 7.23 (dd, *J*=8.7, 2.3 Hz, 1 H) 7.49 (d, *J*=2.3 Hz, 1 H) 7.51 (d, *J*=8.7 Hz, 1 H) 7.55 (d, *J*=4.9 Hz, 1 H) 7.59 (s, 1 H) 7.82 (s, 1 H) 8.54 (d, *J*=4.9 Hz, 1 H).

Ejemplo 15

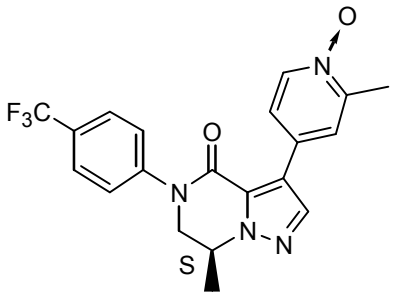
(7*S*)-5-(3,4-Diclorofenil)-3-[2-(1-hidroxietil)-4-piridil]-7-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona (**E-15, Co. No. 111**)



Se agregó por goteo cloruro de metilmagnesio 3M en THF (249 µL, 0.747 mmol) a una solución del intermedio **I-39** (150 mg, 0.374 mmol) en THF (1.24 mL) a -78°C y bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a -78°C durante 2 h. Luego, se agregó más cloruro de metilmagnesio 3M en THF (125 µL, 0.374 mmol) y la mezcla se agitó a -78°C durante 1 h. Luego, se aplacó a -78°C con una solución saturada de NH_4Cl y se dejó alcanzar TA. Se extrajo la mezcla con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (sílice; MeOH en DCM 0/100 a 5/95). Las fracciones deseadas se recogieron y evaporaron al vacío. El residuo se precipitó con éter/Heptano para proporcionar el **compuesto 111** como un sólido amarillo claro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.52 (dd, *J*=6.6, 0.8 Hz, 3 H) 1.74 (dd, *J*=6.5, 2.3 Hz, 3 H) 3.91 - 4.02 (m, 1 H) 4.13 - 4.31 (m, 2 H) 4.72 - 4.84 (m, 1 H) 4.92 (c, *J*=6.5 Hz, 1 H) 7.23 (dd, *J*=8.6, 2.5 Hz, 1 H) 7.49 (d, *J*=2.3 Hz, 1 H) 7.51 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H) 7.56 (d a, *J*=5.3 Hz, 1 H) 7.59 - 7.63 (m, 1 H) 7.82 (s, 1 H) 8.52 (dd, *J*=5.1, 0.7 Hz, 1 H).

Ejemplo 16

(7*S*)-7-Metil-3-(2-metil-1-oxido-piridin-1-io-4-il)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona (**E-16, Co. No. 140**)

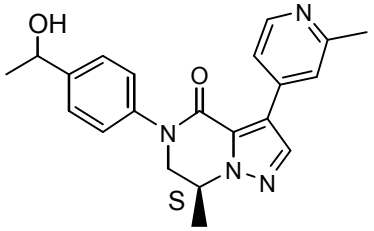


Se agregó ácido 3-cloroperoxibenzoico (2.96 g, 17.18 mmol) a una solución agitada del compuesto final **E-1** (3.32 g, 8.59 mmol) en DCM (133 mL) a 0°C. La mezcla se dejó alcanzar TA y se agitó a TA durante 3 h. La mezcla se trató con solución saturada de Na_2CO_3 y se diluyó con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío para proporcionar el **compuesto 140** (3.4 g, 98%) como un sólido amarillo claro.

Una pequeña fracción (350 mg) se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (sílice; MeOH en DCM 0/100 a 5/95). Las fracciones deseadas se recogieron y evaporaron al vacío. El residuo se precipitó con Et_2O y se filtró para proporcionar el **compuesto 140** puro (290 mg, 8%). ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.75 (d, *J*=6.4 Hz, 3 H) 2.53 (s, 3 H) 4.02 (dd, *J*=12.7, 7.2 Hz, 1 H) 4.30 (dd, *J*=12.7, 4.0 Hz, 1 H) 4.75 - 4.85 (m, 1 H) 7.50 (d, *J*=8.4 Hz, 2 H) 7.63 (dd, *J*=6.8, 2.5 Hz, 1 H) 7.67 - 7.77 (m, 3 H) 7.81 (s, 1 H) 8.21 (d, *J*=6.6 Hz, 1 H).

Ejemplo 17

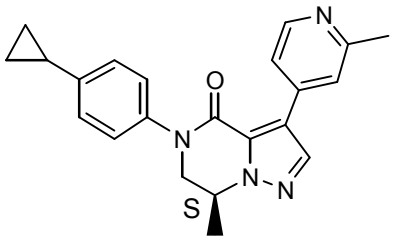
(7*S*)-5-[4-(1-Hidroxietil)fenil]-7-metil-3-(2-metil-4-piridil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona (**E-17, Co. No. 149**)



Se agregó borohidruro de sodio (6 mg, 0.166 mmol) a una solución agitada del intermedio **I-35** (60 mg, 0.166 mmol) en MeOH (5 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a TA durante 16 h. El disolvente se concentró al vacío. El residuo se disolvió con DCM y se lavó con una solución saturada de Na_2CO_3. La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (sílice; MeOH en DCM 0/100 a 100/0). Las fracciones deseadas se recogieron y concentraron al vacío para proporcionar el **compuesto 149** (40 mg, 66%). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.52 (d, *J*=6.5 Hz, 3 H) 1.73 (d, *J*=6.5 Hz, 3 H) 2.31 (s a., 1 H) 2.57 (s, 3 H) 3.97 (dd, *J*=12.8, 6.9 Hz, 1 H) 4.16 - 4.39 (m, 1 H) 4.60 - 4.86 (m, 1 H) 4.95 (c, *J*=6.4 Hz, 1 H) 7.35 (d a, *J*=8.2 Hz, 2 H) 7.42 - 7.59 (m, 4 H) 7.81 (s, 1 H) 8.37 - 8.49 (m, 1 H).

Ejemplo 18

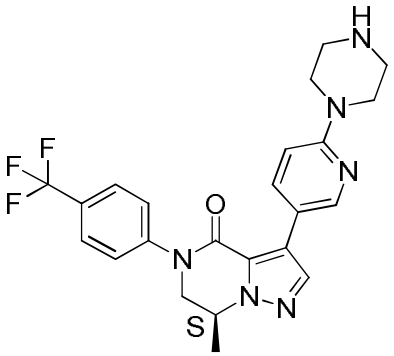
(7*S*)-5-(4-Ciclopropilfenil)-7-metil-3-(2-metil-4-piridil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona (**E-18, Co. No. 156**)



Se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (37 mg, 0.032 mmol) a una suspensión agitada del intermedio **I-36** (255 mg, 0.642 mmol), ácido ciclopropilborónico (165 mg, 1.92 mmol) y K_2CO_3 (177 mg, 1.28 mmol) en CH_3CN (5 mL) y H_2O (2 mL). La mezcla se agitó a 150°C durante 10 min con irradiación de microondas. Luego se agregaron más ácido ciclopropilborónico (165 mg, 1.92 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (37 mg, 0.032 mmol). La mezcla se agitó a 150°C durante otros 10 min bajo irradiación de microondas. Luego la mezcla se diluyó con H_2O y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y el disolvente se evaporó al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (sílice; EtOAc en Heptano 0/100 a 75/25) y mediante RP HPLC (Fase estacionaria: C18 XBridge™ 30 x 100 mm 5 um, Fase móvil: Gradiente de 67% 0.1% NH_4CO_3H/NH_4OH pH 9 solución en agua, 33% CH_3CN a 50% 0.1% NH_4CO_3H/NH_4OH pH 9 solución en agua, 50% CH_3CN). Las fracciones deseadas se recogieron y concentraron al vacío para proporcionar el **compuesto 156** (80 mg, 24%) como un sólido. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.62 - 0.77 (m, 2 H) 0.91 - 1.06 (m, 2 H) 1.72 (d, *J*=6.7 Hz, 3 H) 1.91 (tt, *J*=8.5, 5.1 Hz, 1 H) 2.56 (s, 3 H) 3.93 (dd, *J*=12.9, 6.9 Hz, 1 H) 4.25 (dd, *J*=12.9, 4.2 Hz, 1 H) 4.75 (quin, *J*=6.6, 4.4 Hz, 1 H) 7.09 - 7.18 (m, 2 H) 7.18 - 7.25 (m, 2 H) 7.48 (dd, *J*=5.1, 1.2 Hz, 1 H) 7.53 (s, 1 H) 7.79 (s, 1 H) 8.45 (d, *J*=5.1 Hz, 1 H)

Ejemplo 19

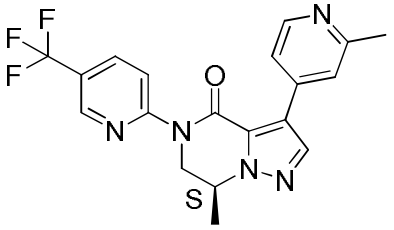
(7*S*)-7-Metil-3-(6-piperazin-1-il-3-piridil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona (**E-19, Co. No. 176**)



Se agregó ácido trifluoroacético (0.911 mL, 11.91 mmol) a una solución agitada del intermedio **I-42** (663 mg, 1.19 mmol) en DCM (1.9 mL). La mezcla se agitó a TA durante 1 h. El disolvente se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (sílice; MeOH en DCM 0/100 a 20/80). Las fracciones deseadas se recogieron y evaporaron al vacío. El residuo se precipitó con Et_2O y se filtró un sólido que se purificó mediante RP HPLC (Fase estacionaria: C18 XBridge™ 50 x 100 5 µm, Fase móvil: Gradiente de 53% 0.1% NH_4CO_3H/NH_4OH pH 9 solución en agua, 43% CH_3CN a 40% 0.1% NH_4CO_3H/NH_4OH pH 9 solución en agua, 60% CH_3CN), para proporcionar el **compuesto 176** (151 mg, 28%) como un sólido. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.73 (d, *J*=6.6 Hz, 3 H) 1.76 (s a., 1 H) 2.92 - 3.02 (m, 4 H) 3.50 - 3.57 (m, 4 H) 4.00 (dd, *J*=12.4, 7.2 Hz, 1 H) 4.27 (dd, *J*=12.4, 4.0 Hz, 1 H) 4.70 - 4.82 (m, 1 H) 6.63 (d, *J*=8.7 Hz, 1 H) 7.50 (d a, *J*=8.7 Hz, 2 H) 7.68 (d a, *J*=8.7 Hz, 2 H) 7.71 (s, 1 H) 7.96 (dd, *J*=9.0, 2.3 Hz, 1 H) 8.42 (d, *J*=2.3 Hz, 1 H).

Ejemplo 20

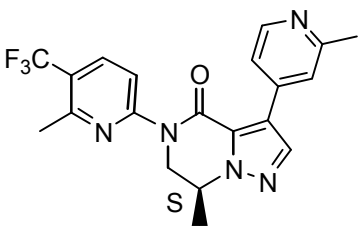
(7*S*)-7-Metil-3-(2-metil-4-piridil)-5-[6-(trifluorometil)-3-piridil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona (**E-20, Co. No. 186**)



Se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (155 mg, 0.134 mmol) a una suspensión agitada del intermedio **I-18** (325 mg, 1.341 mmol), 2-cloro-5-(trifluorometil)piridina (365 mg, 2.012 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (155 mg, 0.268 mmol), Cs_2CO_3 (874 mg, 2.683 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) en un tubo sellado y bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a 120°C durante 7 h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y se lavó con DCM. El filtrado se evaporó al vacío y el producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (sílice, EtOAc en DCM 0/100 a 30/70). Las fracciones deseadas se recogieron y concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de intercambio iónico utilizando un cartucho ISOLUTE® SCX2 eluyendo primero con MeOH luego con solución 7M de amoníaco en MeOH. Las fracciones deseadas contenidas en la solución 7M de amoníaco en MeOH se recogieron y los disolventes se evaporaron al vacío. El residuo se trituró con Et_2O para proporcionar el **compuesto 186** (415 mg, 80%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.73 (d, *J*=6.4 Hz, 3 H) 2.60 (s, 3 H) 4.35 - 4.44 (m, 1 H) 4.68 - 4.80 (m, 2 H) 7.41 (dd, *J*=5.2, 1.2 Hz, 1 H) 7.45 (s, 1 H) 7.78 (s, 1 H) 7.94 (dd, *J*=8.8, 2.2 Hz, 1 H) 8.24 (d, *J*=9.0 Hz, 1 H) 8.52 (d, *J*=5.2 Hz, 1 H) 8.69 - 8.73 (m, 1 H).

Ejemplo 21

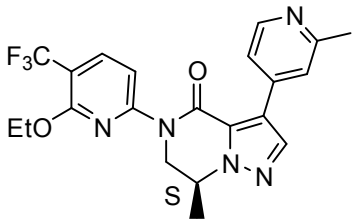
(7*S*)-7-Metil-3-(2-metil-4-piridil)-5-[6-metil-5-(trifluorometil)-2-piridil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona (**E-21, Co. No. 192**)



Se agregó tetrametilestaño (32 µL, 0.231 mmol) a una mezcla del intermedio **I-43** (65 mg, 0.154 mmol), cloruro de litio (13 mg, 0.308 mmol) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (6 mg, 0.007 mmol) en DMF desgasificado (2.4 mL), en un tubo sellado bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a 110°C durante 5 h. La mezcla se diluyó con una solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (sílice; EtOAc en DCM 0/100 a 30/70). Las fracciones deseadas se recogieron y concentraron al vacío. Luego el producto se trituró con Et_2O para proporcionar el **compuesto 192** (26 mg, 42%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.73 (d, *J*=6.5 Hz, 3 H) 2.60 (s, 3 H) 2.69 (d a, *J*=1.6 Hz, 3 H) 4.34 - 4.46 (m, 1 H) 4.66 - 4.80 (m, 2 H) 7.41 (dd, *J*=5.1, 1.2 Hz, 1 H) 7.44 (s, 1 H) 7.78 (s, 1 H) 7.90 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H) 8.02 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H) 8.52 (d, *J*=4.9 Hz, 1 H).

Ejemplo 22a

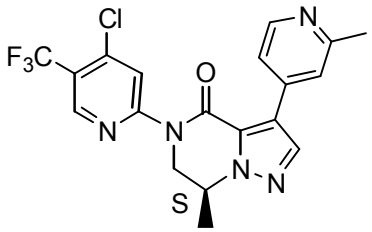
(7*S*)-5-[6-Etoxi-5-(trifluorometil)-2-piridil]-7-metil-3-(2-metil-4-piridil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona (**E-22a, Co. No. 189**)



Se agregó EtOH (114 µL, 1.95 mmol) a una suspensión agitada de hidruro de sodio (60% dispersión en aceite mineral) (78 mg, 1.95 mmol) en DMF (5 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a TA durante 10 min. Luego, una solución de 2-cloro-4-yodo-5-(trifluorometil)piridina (0.5 g, 1.62 mmol) en DMF (5 mL) se agregó a 0°C y la mezcla se agitó a TA durante 18 h. Luego, más hidruro de sodio (60% dispersión en aceite mineral) (26 mg, 0.65 mmol) y EtOH (38 µL, 0.65 mmol) se agregaron a 0°C y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. Luego se agregó Intermedio **I-18** (157 mg, 0.65 mmol) y la mezcla se enfrió hasta alcanzar 0°C. Se agregó más hidruro de sodio (60% dispersión en aceite mineral) (52 mg, 1.301 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 1 h y a 80°C durante 16 h. Luego se agregó más hidruro de sodio (60% dispersión en aceite mineral) (13 mg, 0.325 mmol) a TA y la mezcla se agitó a 80°C durante 2 h más. La mezcla se trató con una solución al 10% de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc/THF. La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El residuo se disolvió en DMF (10 mL). Se agregaron TEA (0.226 mL, 1.626 mmol) y HATU (0.247 g, 0.605 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 1 h. La mezcla se trató con una solución saturada de $NaHCO_3$/salmuera a 0°C y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (sílice; EtOAc en DCM 0/100 a 100/0). Las fracciones deseadas se recogieron y concentraron al vacío. Luego el residuo se purificó nuevamente mediante RP HPLC (Fase estacionaria: C18 XBridge™ 30 x 100 mm 5 um, Fase móvil: Gradiente de 54% 0.1% NH_4CO_3H/NH_4OH pH 9 solución en agua, 46% CH_3CN a 64% 0.1% NH_4CO_3H/NH_4OH pH 9 solución en agua, 36% CH_3CN) para proporcionar el **compuesto 189** (27 mg, 4%) como un sólido beige. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.46 (t, *J*=6.9 Hz, 3 H) 1.71 (d, *J*=6.6 Hz, 3 H) 2.60 (s, 3 H) 4.15 - 4.27 (m, 2 H) 4.39 (dd, *J*=13.3, 7.2 Hz, 1 H) 4.65 - 4.80 (m, 2 H) 7.40 (dd, *J*=5.2, 1.2 Hz, 1 H) 7.43 (s, 1 H) 7.77 (s, 1 H) 7.82 (s, 1 H) 8.47 (s, 1 H) 8.52 (d, *J*=5.2 Hz, 1 H).

Ejemplo 22b

(7*S*)-5-[4-Cloro-5-(trifluorometil)-2-piridil]-7-metil-3-(2-metil-4-piridil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona (**E-22b, Co. No. 204**)

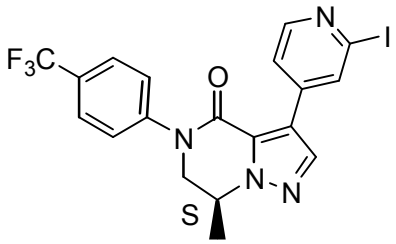


Se agregaron $Pd(PPh_3)_4$ (47 mg, 0.041 mmol) y 2,4-dicloro-5-(trifluorometil)piridina (134 mg, 0.619 mmol) a una suspensión agitada del intermedio **I-18** (100 mg, 0.413 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (48 mg, 0.082 mmol) y Cs_2CO_3 (269 mg, 0.082 mmol) en 1,4-dioxano (2.5 mL) en un tubo sellado y bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a 110°C durante 4 h y a 100°C durante 2 días. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y se lavó con DCM. El filtrado se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en DMF (7 mL) y se agregaron TEA (57 µL, 0.413 mmol) y luego HATU (157 mg, 0.413 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 2 h. La

mezcla se trató a 0°C con una solución saturada de $NaHCO_3$/salmuera y luego se agregó EtOAc. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas. La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (sílice; EtOAc en DCM 0/100 a 100/0). Las fracciones deseadas se recogieron y concentraron al vacío. El residuo se purificó nuevamente mediante RP HPLC (Fase estacionaria: C18 XBridge™ 30 x 100 mm 5 um, Fase móvil: Gradiente de 54% 0.1% NH_4CO_3H/NH_4OH pH 9 solución en agua, 46% CH_3CN a 64% 0.1% NH_4CO_3H/NH_4OH pH 9 solución en agua, 36% CH_3CN) para proporcionar el **compuesto 204** (27 mg, 15%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.72 (d, *J*=6.4 Hz, 3 H) 2.61 (s, 3 H) 4.36 - 4.45 (m, 1 H) 4.68 - 4.79 (m, 2 H) 7.39 (dd, *J*=5.2, 1.7 Hz, 1 H) 7.43 (s, 1 H) 7.78 (s, 1 H) 8.42 (s, 1 H) 8.54 (d, *J*=5.2 Hz, 1 H) 8.68 (s, 1 H).

Ejemplo 23

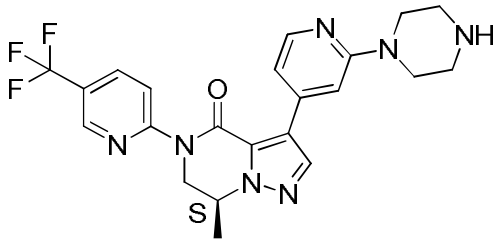
(7*S*)-3-(2-Yodo-4-piridil)-7-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona (**E-23, Co. No. 225**)



Se agregó cloruro de acetilo (84 µL, 1.18 mmol) a una suspensión agitada del intermedio **I-26** (320 mg, 0.786 mmol) y NaI (1.18 g, 7.866 mmol) en CH_3CN (12.8 mL) a TA. La mezcla se agitó a 120°C durante 30 min bajo irradiación por microondas. Luego la mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con una solución saturada de $Na_2S_2O_3$ y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (sílice; EtOAc en Heptano 0/100 a 60/40). Las fracciones deseadas se recogieron y evaporaron al vacío para proporcionar el **compuesto 225** (289 mg, 74%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.75 (d, *J*=6.5 Hz, 3 H) 4.02 (dd, *J*=12.8, 7.3 Hz, 1 H) 4.30 (dd, *J*=12.7, 4.2 Hz, 1 H) 4.80 (quin, *J*=6.7, 4.2 Hz, 1 H) 7.50 (d a, *J*=8.3 Hz, 2 H) 7.67 (dd, *J*=5.1, 1.6 Hz, 1 H) 7.72 (d a, *J*=8.3 Hz, 2 H) 7.80 (s, 1 H) 8.03 - 8.05 (m, 1 H) 8.32 (dd, *J*=5.2, 0.6 Hz, 1 H).

Ejemplo 24

Sal clorhidrato de (7*S*)-7-metil-3-(2-piperazin-1-il-4-piridil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona (**E-24, Co. No. 175**)

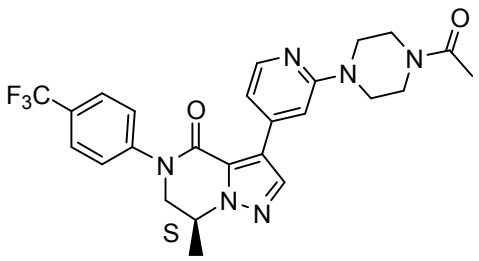


.HCl

El **compuesto 175** se obtuvo comenzando a partir del intermedio **I-33a** (200 mg, 0.474 mmol), 1-(4-bromo-2-piridil)piperazina (CAS: 1201643-59-5,157 mg, 0.649 mmol, 1.06 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (34 mg, 0.029 mmol) en 1,4-dioxano (4 mL) y una solución saturada de Na_2CO_3 (2 mL), siguiendo un procedimiento similar al descrito en **E-12**, y luego tratamiento con una solución de HCl 5N en *i*PrOH, lo que proporcionó el **compuesto 175** (224 mg, 84%) como un sólido amarillo claro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.59 (d, *J*=6.5 Hz, 3 H) 3.22 (s a., 4 H) 3.83 (s a., 4 H) 4.10 (dd, *J*=12.9, 7.4 Hz, 1 H) 4.39 (dd, *J*=12.9, 4.2 Hz, 1 H) 4.81 - 4.92 (m, 1 H) 7.29 (d a, *J*=4.4 Hz, 1 H) 7.56 (s a., 1 H) 7.69 (d a, *J*=8.6 Hz, 2 H) 7.84 (d a, *J*=8.6 Hz, 2 H) 8.11 (d, *J*=5.8 Hz, 1 H) 8.19 (s a, 1 H) 9.20 (s a., 2 H).

Ejemplo 25

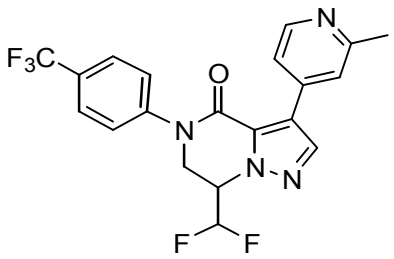
(7*S*)-3-[2-(4-Acetilpiperazin-1-il)-4-piridil]-7-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona (**E-25, Co. No. 106**)



Se agregó cloruro de acetilo (4 µL, 0.060 mmol) a una solución del **compuesto 175** (25 mg, 0.054 mmol) y TEA (16 µL, 0.115 mmol) en DCM (1 mL) bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a TA durante 5 h. Luego la mezcla se diluyó con HCl 0.1N y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el disolvente se evaporó al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (sílice; MeOH en DCM 0/100 a 05/95). Las fracciones deseadas se recogieron y concentraron al vacío para proporcionar el **compuesto 106** (17 mg, 62%) como un sólido. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.75 (d, *J*=6.5 Hz, 3 H) 2.13 (s, 3 H) 3.49 - 3.55 (m, 2 H) 3.55 - 3.61 (m, 2 H) 3.61 - 3.67 (m, 2 H) 3.70 - 3.77 (m, 2 H) 4.01 (dd, *J*=12.7, 6.9 Hz, 1 H) 4.30 (dd, *J*=12.7, 4.2 Hz, 1 H) 4.79 (quin, *J*=6.6, 4.4 Hz, 1 H) 6.94 (dd, *J*=5.2, 1.3 Hz, 1 H) 7.17 (s a, 1 H) 7.46 - 7.55 (m, 2 H) 7.66 - 7.76 (m, 2 H) 7.80 (s, 1 H) 8.19 (dd, *J*=5.2, 0.6 Hz, 1 H).

Ejemplo 26

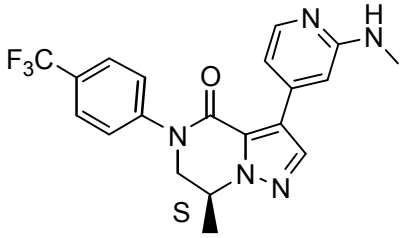
7-(Difluorometil)-3-(2-metil-4-piridil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona (**E-26, Co. No. 181**)



El **compuesto 181** se obtuvo comenzando a partir del intermedio **I-46** (71 mg, 0.169 mmol) utilizando Pd/C 10% (36 mg, 0.033 mmol) en EtOH (3 mL) bajo presión atmosférica de H_2, siguiendo un procedimiento similar al descrito en **E-6,** proporcionando el **compuesto 181** (13 mg, 19%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.58 (s, 3 H) 4.36 (dd, *J*=13.6, 3.2 Hz, 1 H) 4.61 (ddd, *J*=13.6, 5.0, 1.3 Hz, 1 H) 4.88 - 4.99 (m, 1 H) 6.21 - 6.55 (m, 1 H) 7.45 (dd, *J*=5.2, 1.3 Hz, 1 H) 7.47 - 7.54 (m, 3 H) 7.73 (d a, *J*=8.3 Hz, 2 H) 7.89 (s, 1 H) 8.50 (d, *J*=5.1 Hz, 1 H).

Ejemplo 27

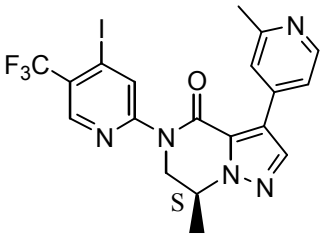
(7*S*)-7-Metil-3-[2-(metilamino)-4-piridil]-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona (**E-27, Co. No. 147**)



El **Compuesto 147** se obtuvo comenzando a partir del intermedio **I-33a** (1.5 g, 3.561 mmol), 4-bromo-*N*-metil-piridin-2-amina (799 mg, 4.273 mmol, 1.06 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (206 mg, 0.178 mmol) en 1,4-dioxano (8.1 mL) y una solución saturada de Na_2CO_3 (8.2 mL), siguiendo un procedimiento similar al descrito en **E-12**, proporcionando el **compuesto 147** (1.14 g, 80%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.74 (d, *J*=6.4 Hz, 3 H) 2.93 (d, *J*=5.2 Hz, 3 H) 4.00 (dd, *J*=12.6, 7.1 Hz, 1 H) 4.29 (dd, *J*=12.7, 4.0 Hz, 1 H) 4.54 (d a, *J*=3.2 Hz, 1 H) 4.73 - 4.82 (m, 1 H) 6.84 (s, 1 H) 6.86 (d, *J*=5.2 Hz, 1 H) 7.50 (d a, *J*=8.4 Hz, 2 H) 7.70 (d a, *J*=8.4 Hz, 2 H) 7.79 (s, 1 H) 8.09 (d, *J*=5.2 Hz, 1 H).

Ejemplo 28

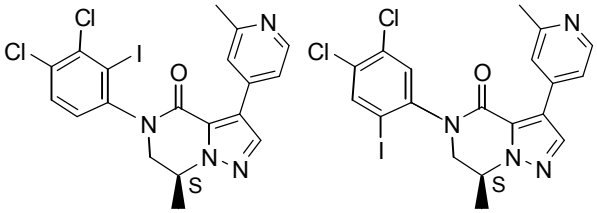
(7*S*)-5-[4-Yodo-5-(trifluorometil)-2-piridil]-7-metil-3-(2-metil-4-piridil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona (**E-28, Co. No. 212**)



Se agregó en porciones el Intermedio **I-18** (320 mg, 1.32 mmol) a una suspensión agitada de hidruro de sodio (60% dispersión en aceite mineral, 78 mg, 1.98 mmol) en DMF (5 mL) a TA. La mezcla se agitó a TA durante 15 min y una solución de 2-cloro-4-yodo-5-(trifluorometil)piridina (446 mg, 1.453 mmol) en DMF (5 mL) se agregó a TA. La mezcla se agitó a 80°C durante 16 h. Luego se agregó más hidruro de sodio (60% dispersión en aceite mineral, 27 mg, 0.66 mmol) a TA y la mezcla se agitó a 80°C durante 1 h. La mezcla se trató con solución al 10% de NH_4Cl/salmuera y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (sílice; EtOAc en DCM 0/100 a 100/0). Las fracciones deseadas se recogieron y los disolventes se concentraron al vacío para proporcionar el **compuesto 212** (220 mg, 32%) como una espuma blanca.

Ejemplo 29

(7*S*)-5-(3,4-Dicloro-2-yodo-fenil)-7-metil-3-(2-metil-4-piridil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona (**Co. No. 220)** y (7S)-5-(3,4-dicloro-6-yodo-1-metil-ciclohexa-1,3,5-trien-1-il)-7-metil-3-(2-metil-4-piridil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona (**Co. No. 221**) (**E-29, Co. No. 220 y Co. No. 221**)

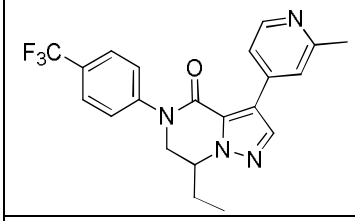
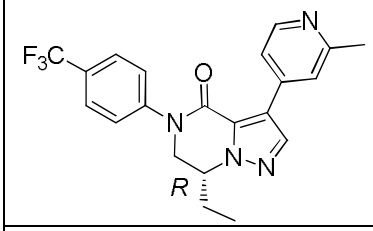
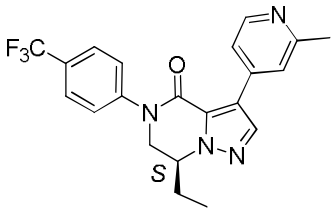
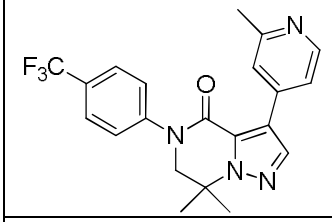
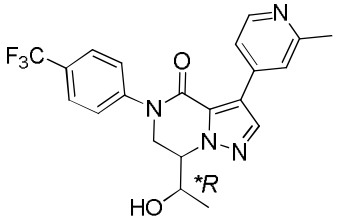
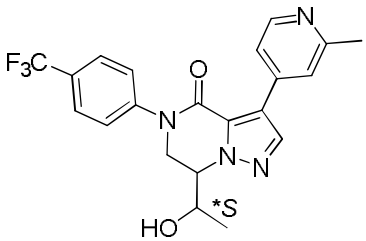
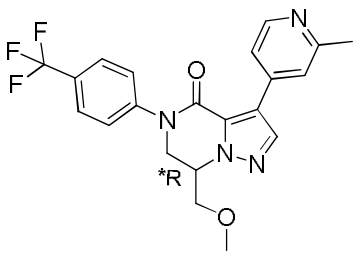


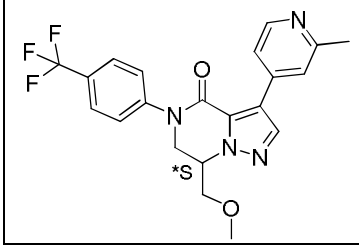
220 **221**

Se agregó HATU (89 mg, 0.235 mmol) a una solución agitada de la mezcla de los compuestos intermedios **I-63a** e **I-63b** (250 mg, 0.235 mmol) y TEA (65 µL, 0.471 mmol) en DMF (3 mL). La mezcla se agitó a TA durante 2 h. La mezcla se trató con una solución saturada de NH_4Cl y una solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (sílice; EtOAc en Heptano 0/100 a 90/10). Las fracciones deseadas se recogieron y los disolventes se concentraron al vacío para proporcionar dos fracciones que se trituraron con DCM/Heptano para proporcionar el **compuesto 220** (55 mg, 45%) y **compuesto 221** (20 mg, 16%) como sólidos. Compuesto 220: ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.78 (d, *J*=6.4 Hz, 2 H) 1.85 (d, *J*=6.6 Hz, 1 H) 2.58 (s, 3 H) 3.82 (dd, *J*=12.7, 9.2 Hz, 0.65 H) 3.97 (dd, *J*=12.7, 7.2 Hz, 0.35 H) 4.00 - 4.07 (m, 1 H) 4.76 - 4.84 (m, 0.35 H) 4.92 - 5.00 (m, 0.65 H) 7.39 (s, 0.35 H) 7.40 (s, 0.65 H) 7.48 (d a, *J*=5.2 Hz, 1 H) 7.52 - 7.56 (m, 1 H) 7.82 (s, 1 H) 8.03 (s, 0.35 H) 8.03 (s, 0.65 H) 8.48 (d, *J*=5.2 Hz, 1 H); compuesto 221: ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.78 (d, *J*=6.6 Hz, 2 H) 1.85 (d, *J*=6.6 Hz, 1 H) 2.57 (s, 3 H) 3.81 (dd, *J*=12.7, 9.0 Hz, 0.65 H) 3.98 (dd, *J*=12.7, 4.6 Hz, 0.35 H) 4.02 - 4.11 (m, 1 H) 4.76 - 4.84 (m, 0.35 H) 4.95 - 5.04 (m, 0.65 H) 7.16 (d, *J*=8.7 Hz, 0.35 H) 7.17 (d, *J*=8.7 Hz, 0.65 H) 7.49 (d a, *J*=5.2 Hz, 1 H) 7.52 - 7.61 (m, 2 H) 7.83 (s, 0.65 H) 7.83 (s, 0.35 H) 8.47 (d, *J*=5.2 Hz, 1 H).

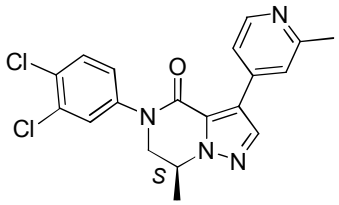
Los siguientes compuestos finales se sintetizaron siguiendo un procedimiento sintético análogo tal como se describe para el compuesto **1** (**E-1**) seguido por el procedimiento para los intermedios **I-18** e **I-19** cuando fue necesario.

Estructura	**Número de compuesto**	**Material de partida**

Estructura	Número de compuesto	Material de partida
	**Comp. N.º 70**	**I-59**
	**Comp. N.º 129**	**Comp. N.º 70**
	**Comp. N.º 130**	
	**Comp. N.º 171**	**I-60**
	**Comp. N.º 216**	**I-61**
	**Comp. N.º 217**	
	**Comp. N.º 120**	**I-58**

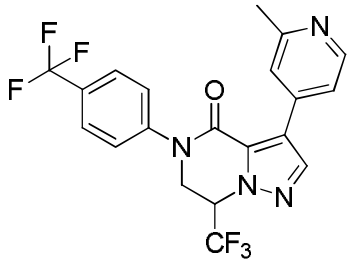
Estructura	Número de compuesto	Material de partida
	**Comp. N.º 121**	

El siguiente compuesto se sintetizó siguiendo la secuencia de un procedimiento sintético análogo tal como se describe para el intermedio **I-22** comenzando a partir del intermedio **I-14** y 1-bromo-3,4-diclorobenceno, seguido por el procedimiento para los intermedios **I-23** y luego siguiendo un procedimiento sintético análogo tal como se describe para el compuesto **2** (**E-2**) utilizando 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina.

Estructura	Número de compuesto	Material de partida
	**Co. No. 6a**	**I-14**

Ejemplo 30

3-(2-Metil-4-piridil)-7-(trifluorometil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona (**Co. No. 238)**



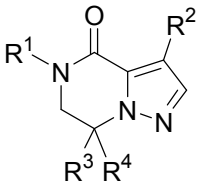
El **compuesto 238** (**E-30**) se obtuvo comenzando a partir del intermedio **I-68** (20 mg, 0.042 mmol), ácido 2-picolina-4-borónico (8 mg, 0.059 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (2 mg, 0.002 mmol) en 1,4-dioxano (0.4 mL) y una solución saturada de $NaHCO_3$ (0.4 mL) siguiendo un procedimiento similar al descrito en **E-12** y se purificó mediante RP HPLC ((Fase estacionaria: C18 XBridge 30 x 100 5 um), (Fase móvil: Gradiente de 60% 0.1% NH_4CO_3H/NH_4OH pH 9 solución en agua, 40% CH_3CN a 43% 0.1% NH_4CO_3H/NH_4OH pH 9 solución en agua, 57% CH_3CN)), proporcionando el **compuesto 238** (14 mg, 75%). ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.53 (s, 3 H) 4.23 (dd, *J*=14.0, 1.3 Hz, 1 H) 4.67 - 4.74 (m, 1 H) 5.07 - 5.14 (m, 1 H) 7.38 - 7.43 (m, 3 H) 7.47 (s, 1 H) 7.67 (d a, *J*=8.4 Hz, 2 H) 7.87 (s, 1 H) 8.44 (d, *J*=5.2 Hz, 1 H).

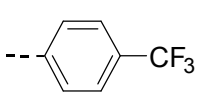
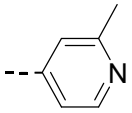
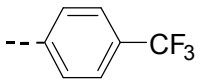
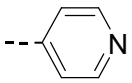
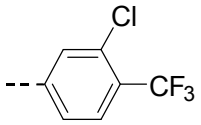
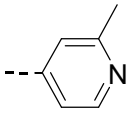
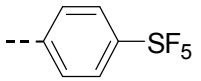
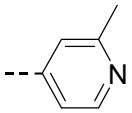
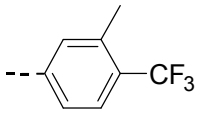
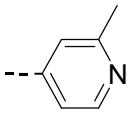
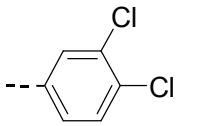
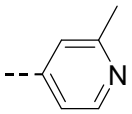
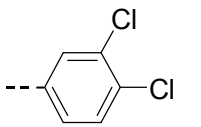
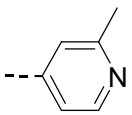
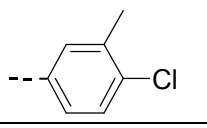
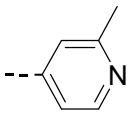
Las Tablas 1a (compuestos 1-87) y 1b (con una representación alternativa para los compuestos 1-87) a continuación enumeran compuestos adicionales de Fórmula (I).

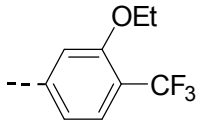
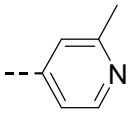
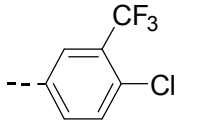
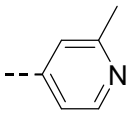
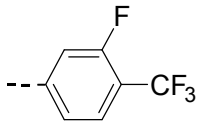
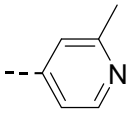
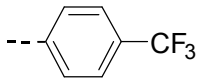
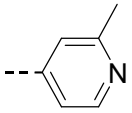
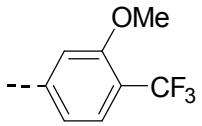
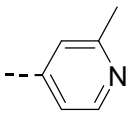
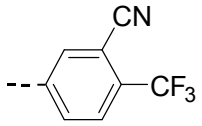
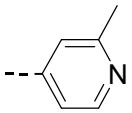
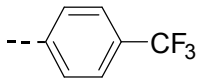
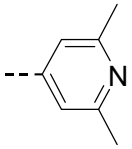
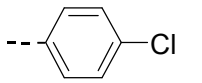
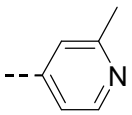
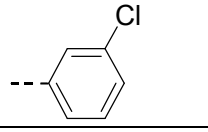
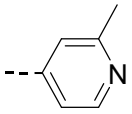
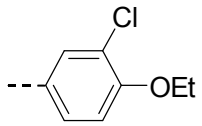
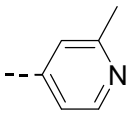
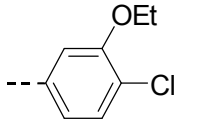
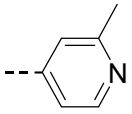
Tablas 1a y 1b. Los siguientes compuestos se prepararon mediante los métodos empleados como ejemplos en la Parte experimental (Ej. n.º). Los compuestos que se emplean como ejemplos y se describen en la parte experimental están marcados con un asterisco *. La elaboración para los compuestos sintetizados mediante un procedimiento análogo a E1 puede realizarse por filtración a través de una almohadilla de tierra de diatomeas o por extracción con un disolvente orgánico, mediante lavado con amoníaco acuoso. El agente de acoplamiento utilizado en la síntesis de los compuestos sintetizados por medio de un procedimiento análogo a E2 era un ácido borónico o un éster borónico.

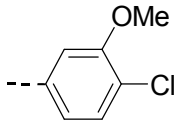
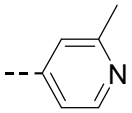
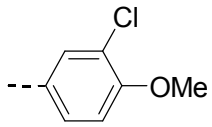
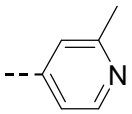
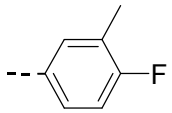
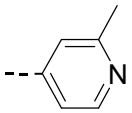
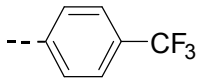
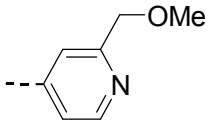
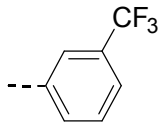
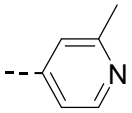
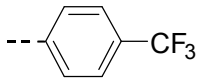
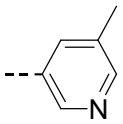
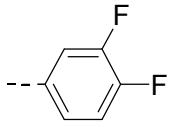
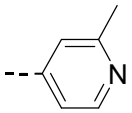
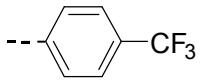
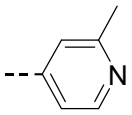
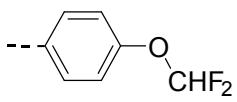
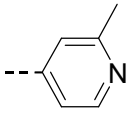
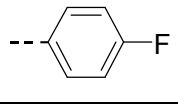
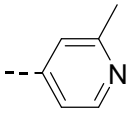
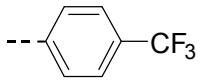
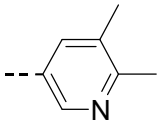
Para algunos compuestos, la configuración estereoquímica se ha designado como *R o *S cuando la estereoquímica absoluta es indeterminada, a pesar de que el compuesto en sí mismo se ha aislado como un único estereoisómero y es enantioméricamente puro.

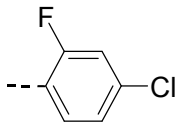
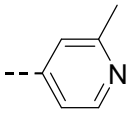
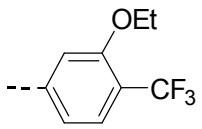
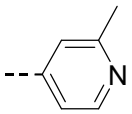
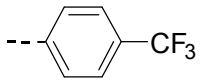
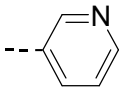
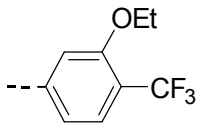
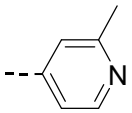
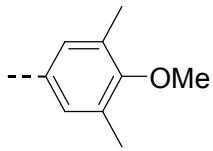
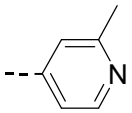
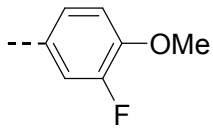
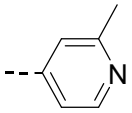
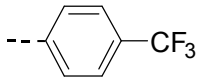
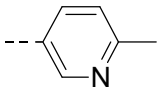
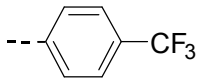
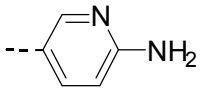
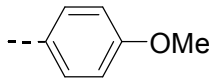
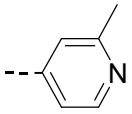
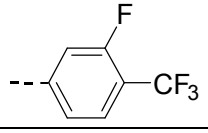
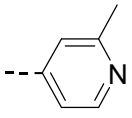
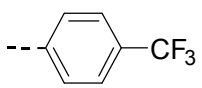
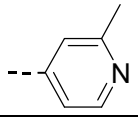
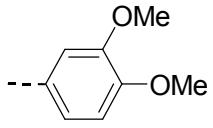
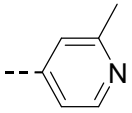
Tabla 1a

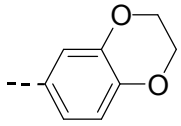
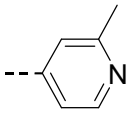
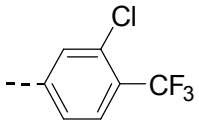
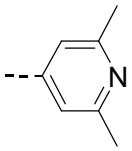
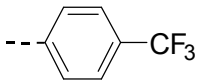
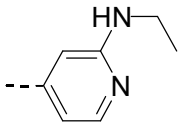
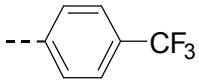
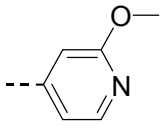
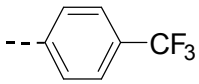
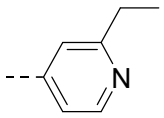
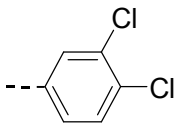
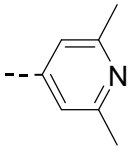
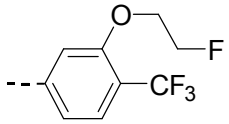
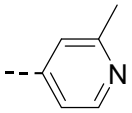
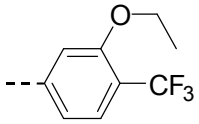
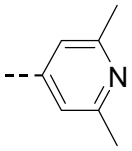
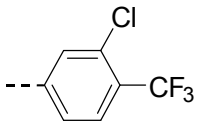
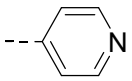
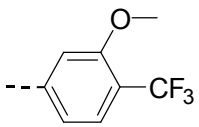
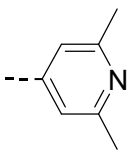


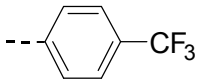
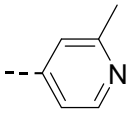
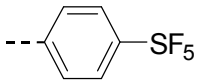
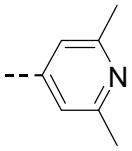
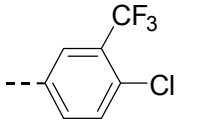
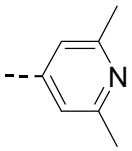
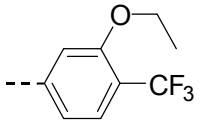
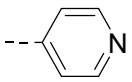
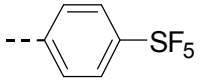
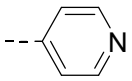
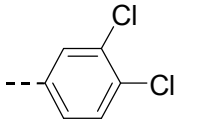
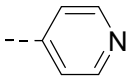
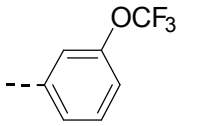
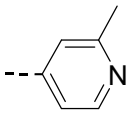
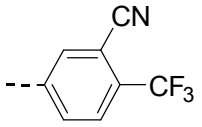
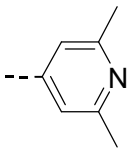
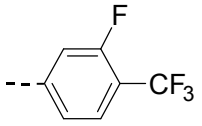
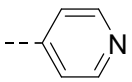
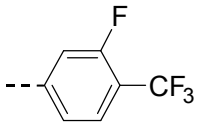
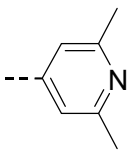
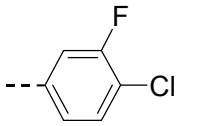
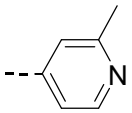
Comp. N.º	Ej. N.º	R^1	R^2	R^4	R^3	Forma salina
1	E1*			-Me (S)	-H	
1a						.HCl
1b						.H_2SO_4
1c						.CH_3SO_3H
1d						.HO_2CCH=$CHCO_2H$-*cis*
2	E2*			-Me (S)	-H	
3	E1			-Me (S)	-H	
4	E1			-Me (S)	-H	
5	E1			-Me (S)	-H	. HCl
6	E1			-Me (S)	-H	. HCl
6a	E1			-Me (S)	-H	
7	E1			-Me (S)	-H	

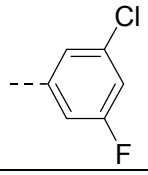
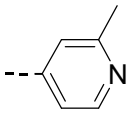
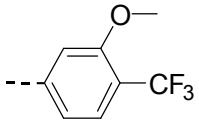
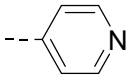
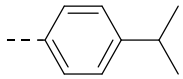
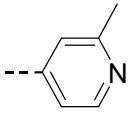
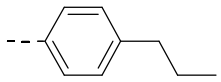
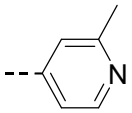
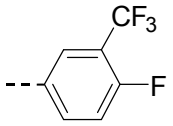
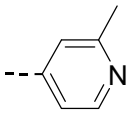
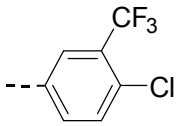
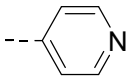
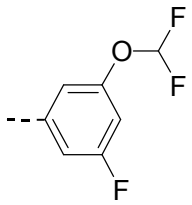
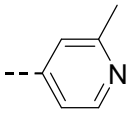
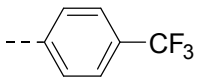
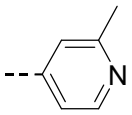
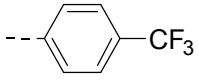
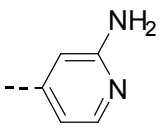
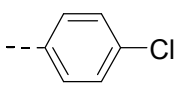
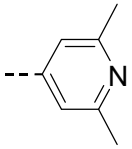
Comp. N.º	Ej. N.º	R^1	R^2	R^4	R^3	Forma salina
8	E1			-Me (S)	-H	
9	E1			-Me (S)	-H	
10	E1			-Me (S)	-H	
11	E1			-Me	-H	
12	E1			-Me (S)	-H	. HCl
13	E1			-Me (S)	-H	
14	E2			-Me (S)	-H	
15	E1			-Me (S)	-H	. HCl
16	E1			-Me (S)	-H	
17	E1			-Me (S)	-H	. HCl
18	E1			-Me (S)	-H	

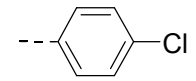
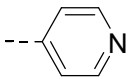
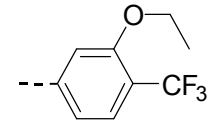
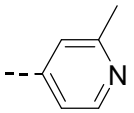
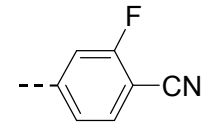
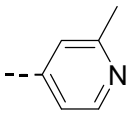
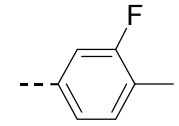
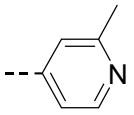
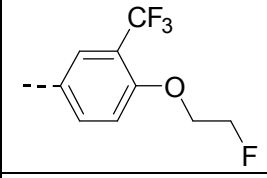
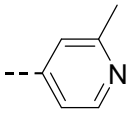
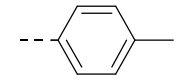
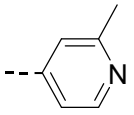
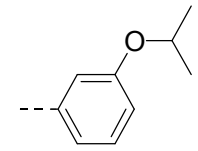
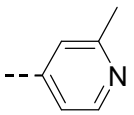
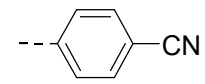
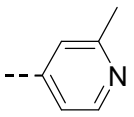
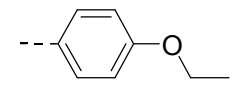
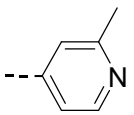
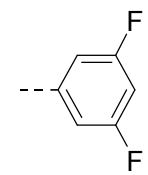
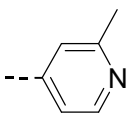
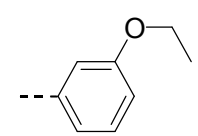
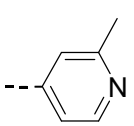
Comp. N.º	Ej. N.º	R^1	R^2	R^4	R^3	Forma salina
19	E1			-Me (S)	-H	
20	E1			-Me (S)	-H	. HCl
21	E1			-Me (S)	-H	
22	E2			-Me (S)	-H	. HCl
23	E1			-Me (S)	-H	
24	E2			-Me (S)	-H	
25	E1			-Me (S)	-H	. HCl
26	E1			-Me (R)	-H	
27	E1			-Me (S)	-H	
28	E1			-Me (S)	-H	. HCl
29	E2			-Me (S)	-H	

Comp. N.º	Ej. N.º	R^1	R^2	R^4	R^3	Forma salina
30	E1			-Me (S)	-H	
31	E1			-Me (R)	-H	
32	E2			-Me (S)	-H	
33	E1			-H	-H	
34	E1			-Me (S)	-H	
35	E1			-Me (S)	-H	. HCl
36	E2			-Me (S)	-H	
37	E2			-Me (S)	-H	
38	E1			-Me (S)	-H	. HCl
39	E1			-H	-H	
40	E1			-H	-H	
41	E1			-Me (S)	-H	

Comp. N.º	Ej. N.º	R^1	R^2	R^4	R^3	Forma salina
42	E1			-Me (S)	-H	
43	E1			-Me (S)	-H	
44	E4*			-Me (S)	-H	
45	E5*			-Me (S)	-H	
46	E6*			-Me (S)	-H	
47	E1			-Me (S)	-H	
48	E1			-Me (S)	-H	
49	E1			-Me (S)	-H	
50	E1			-Me (S)	-H	
51	E1			-Me (S)	-H	

Comp. N.º	Ej. N.º	R^1	R^2	R^4	R^3	Forma salina
52	E8*			-CH_2F	-H	
53	E1			-Me (S)	-H	
54	E1			-Me (S)	-H	
55	E1			-Me (S)	-H	
56	E1			-Me (S)	-H	
57	E1			-Me (S)	-H	
58	E1			-Me (S)	-H	. HCl
59	E1			-Me (S)	-H	
60	E1			-Me (S)	-H	
61	E1			-Me (S)	-H	
62	E1			-Me (S)	-H	

Comp. N.º	Ej. N.º	R^1	R^2	R^4	R^3	Forma salina
63	E1			-Me (S)	-H	. HCl
64	E1			-Me (S)	-H	
65	E1			-Me (S)	-H	. HCl
66	E1			-Me (S)	-H	. HCl
67	E9*			-Me (S)	-H	
68	E1			-Me (S)	-H	
69	E1			-Me (S)	-H	. HCl
70	E1			$-CH_2CH_3$	-H	
71	E3*			-Me (S)	-H	
72	E1			-Me (S)	-H	

Comp. N.º	Ej. N.º	R^1	R^2	R^4	R^3	Forma salina
73	E1			-Me (S)	-H	
74	E1			$-CH_2OH$	-H	
75	E1			-Me (S)	-H	
76	E1			-Me (S)	-H	
77	E10*			-Me (S)	-H	
78	E1			-Me (S)	-H	
79	E1			-Me (S)	-H	. HCl
80	E1			-Me (S)	-H	
81	E11*			-Me (S)	-H	. HCl
82	E1			-Me (S)	-H	
83	E1			-Me (S)	-H	

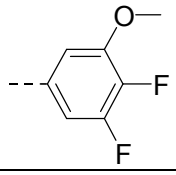
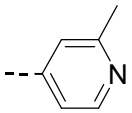
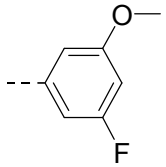
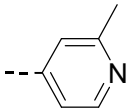
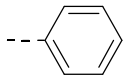
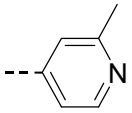
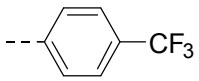
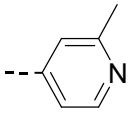
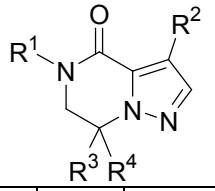
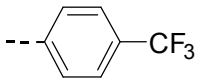
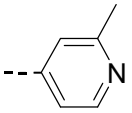
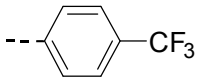
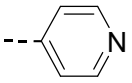
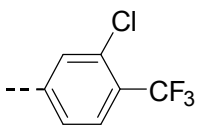
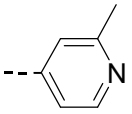
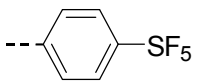
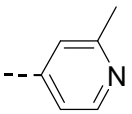
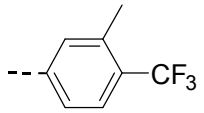
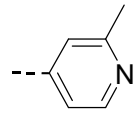
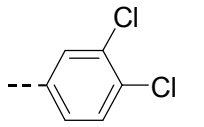
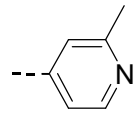
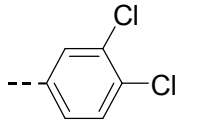
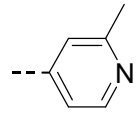
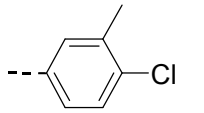
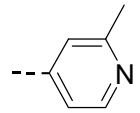
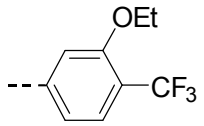
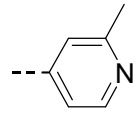
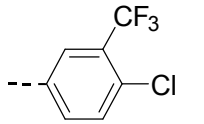
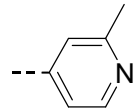
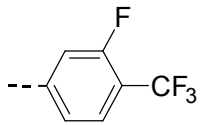
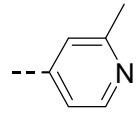
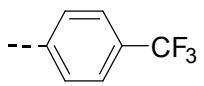
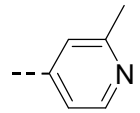
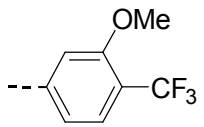
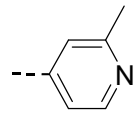
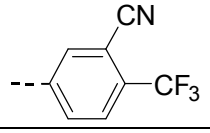
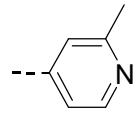
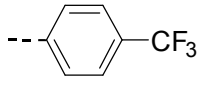
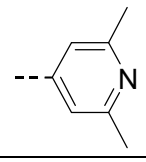
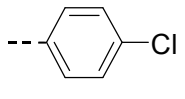
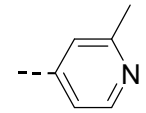
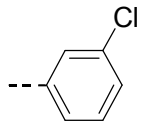
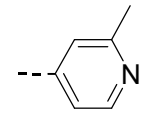
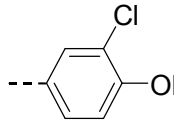
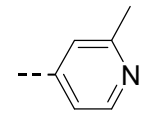
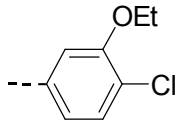
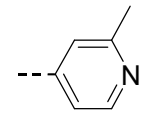
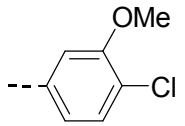
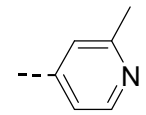
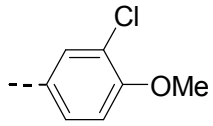
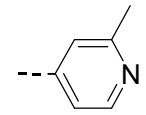
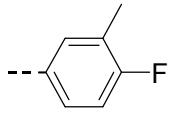
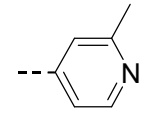
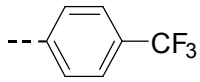
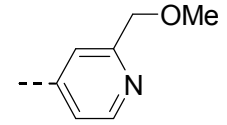
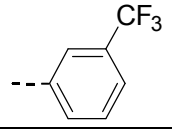
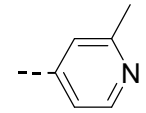
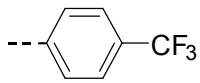
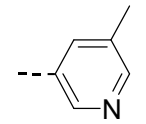
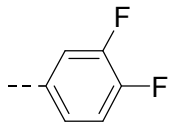
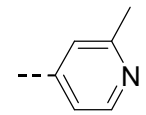
Comp. N.º	Ej. N.º	R^1	R^2	R^4	R^3	Forma salina
84	E1			-Me (S)	-H	
85	E1			-Me (S)	-H	
86	E1			-Me (S)	-H	
87	E7*			$-CH_2OH$	-H	

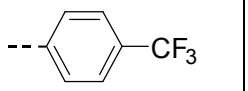
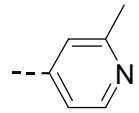
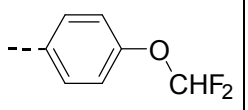
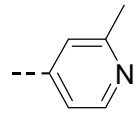
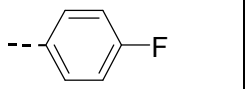
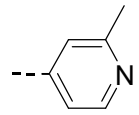
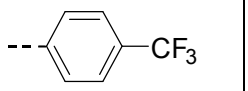
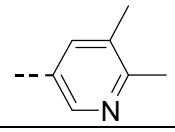
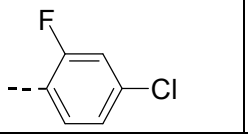
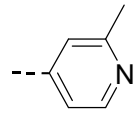
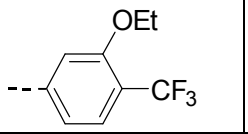
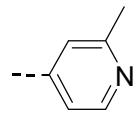
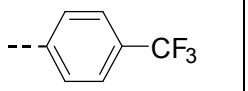
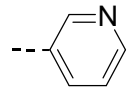
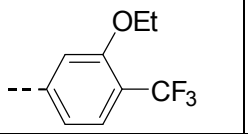
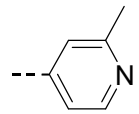
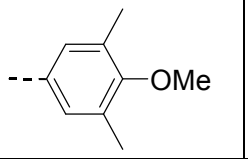
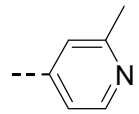
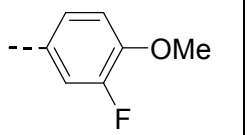
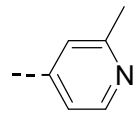
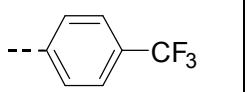
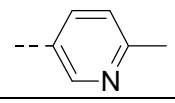
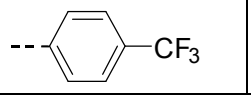
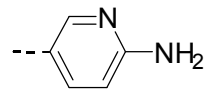
Table 1b

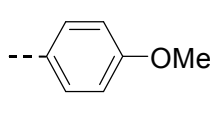
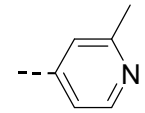
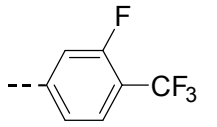
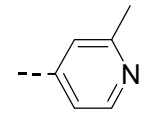
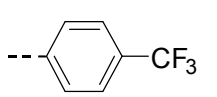
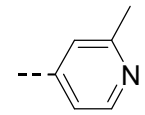
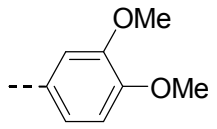
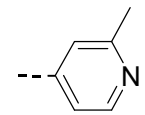
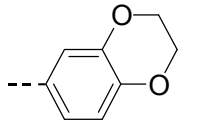
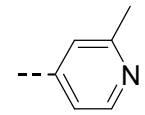
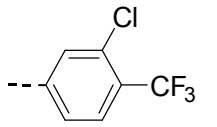
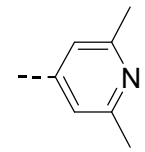
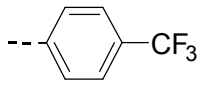
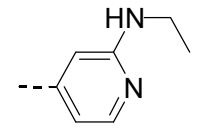
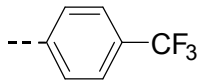
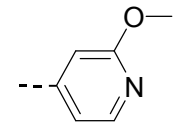
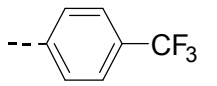
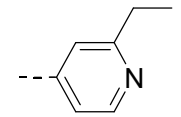
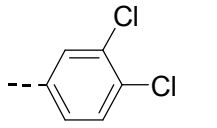
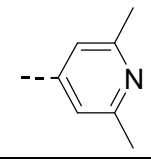
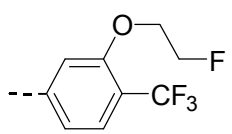
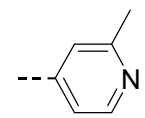


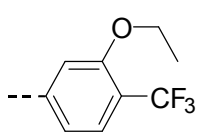
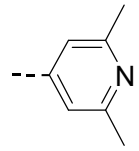
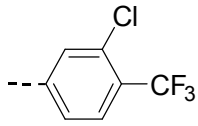
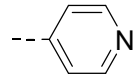
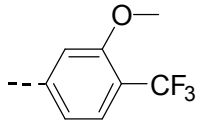
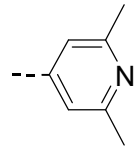
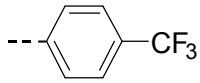
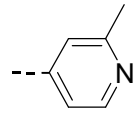
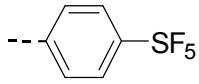
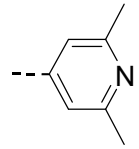
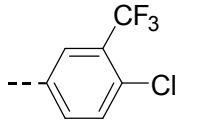
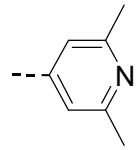
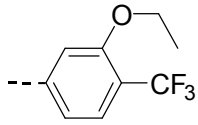
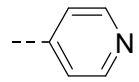
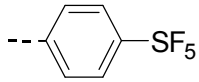
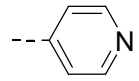
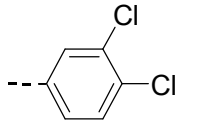
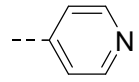
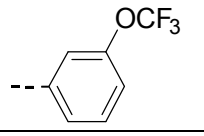
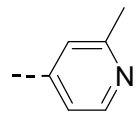
Comp. N.º	Ej. N.º	R^1	R^2	CR^3R^4	Forma salina
1	E1*			$CH(CH_3)$ (S)	
1a					.HCl
1b					$.H_2SO_4$
1c					$.CH_3SO_3H$
1d					$.HO_2CCH=CHCO_2H$-*cis*
2	E2*			$CH(CH_3)$ (S)	
3	E1			$CH(CH_3)$ (S)	
4	E1			$CH(CH_3)$ (S)	

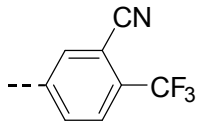
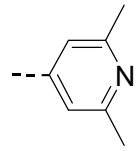
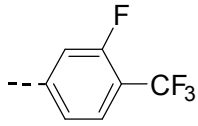
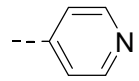
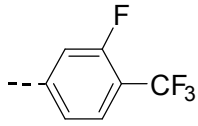
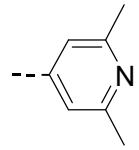
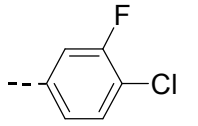
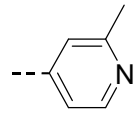
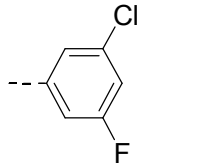
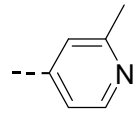
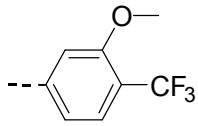
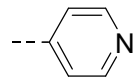
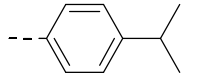
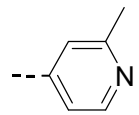
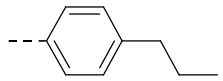
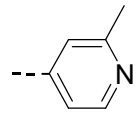
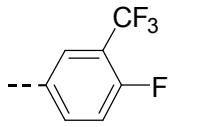
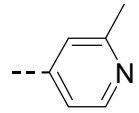
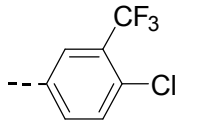
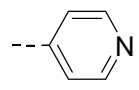
Comp. N.º	Ej. N.º	R^1	R^2	CR^3R^4	Forma salina
5	E1			$CH(CH_3)$ (S)	. HCl
6	E1			$CH(CH_3)$ (S)	. HCl
6a	E1			$CH(CH_3)$ (S)	
7	E1			$CH(CH_3)$ (S)	
8	E1			$CH(CH_3)$ (S)	
9	E1			$CH(CH_3)$ (S)	
10	E1			$CH(CH_3)$ (S)	
11	E1			$CH(CH_3)$	
12	E1			$CH(CH_3)$ (S)	. HCl
13	E1			$CH(CH_3)$ (S)	
14	E2			$CH(CH_3)$ (S)	

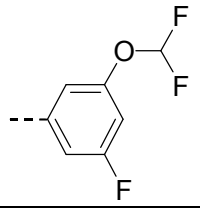
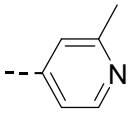
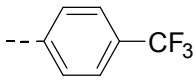
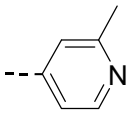
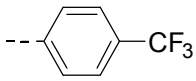
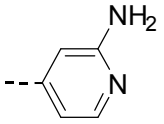
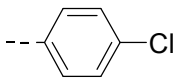
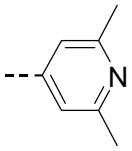
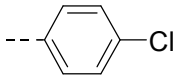
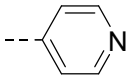
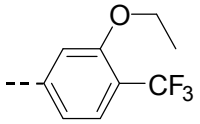
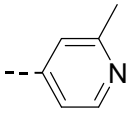
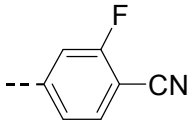
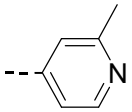
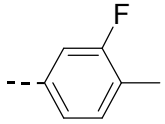
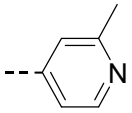
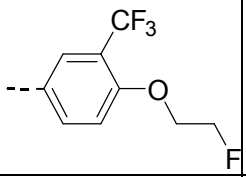
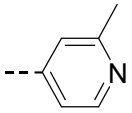
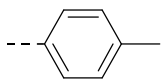
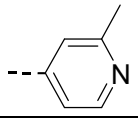
Comp. N.º	Ej. N.º	R^1	R^2	CR^3R^4	Forma salina
15	E1			$CH(CH_3)$ (S)	. HCl
16	E1			$CH(CH_3)$ (S)	
17	E1			$CH(CH_3)$ (S)	. HCl
18	E1			$CH(CH_3)$ (S)	
19	E1			$CH(CH_3)$ (S)	
20	E1			$CH(CH_3)$ (S)	. HCl
21	E1			$CH(CH_3)$ (S)	
22	E2			$CH(CH_3)$ (S)	. HCl
23	E1			$CH(CH_3)$ (S)	
24	E2			$CH(CH_3)$ (S)	
25	E1			$CH(CH_3)$ (S)	. HCl

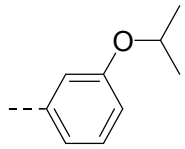
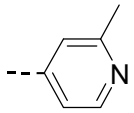
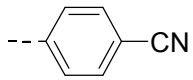
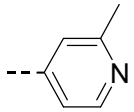
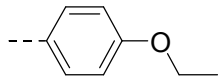
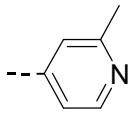
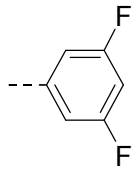
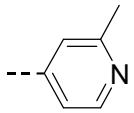
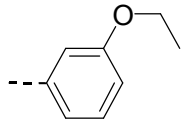
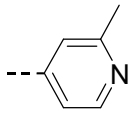
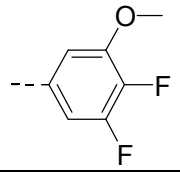
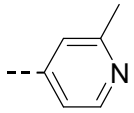
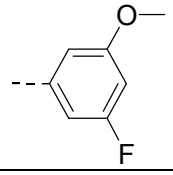
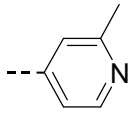
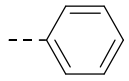
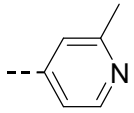
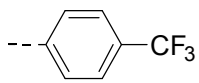
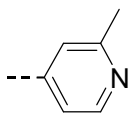
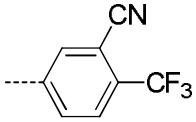
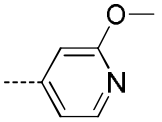
Comp. N.º	Ej. N.º	R^1	R^2	CR^3R^4	Forma salina
26	E1			$CH(CH_3)$ (R)	
27	E1			$CH(CH_3)$ (S)	
28	E1			$CH(CH_3)$ (S)	. HCl
29	E2			$CH(CH_3)$ (S)	
30	E1			$CH(CH_3)$ (S)	
31	E1			$CH(CH_3)$ (R)	
32	E2			$CH(CH_3)$ (S)	
33	E1			CH_2	
34	E1			$CH(CH_3)$ (S)	
35	E1			$CH(CH_3)$ (S)	. HCl
36	E2			$CH(CH_3)$ (S)	
37	E2			$CH(CH_3)$ (S)	

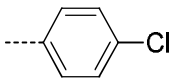
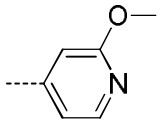
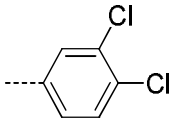
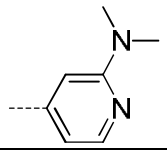
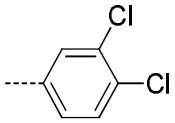
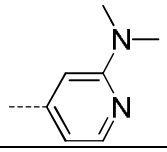
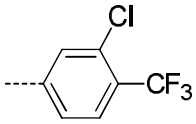
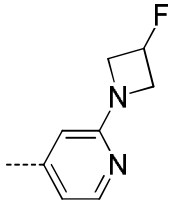
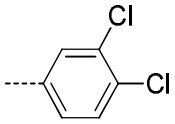
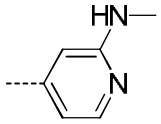
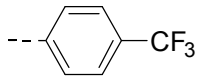
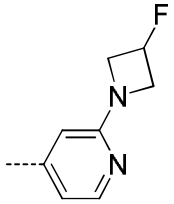
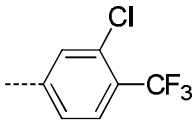
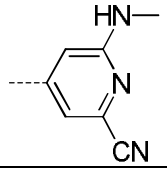
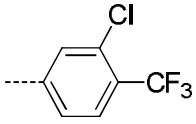
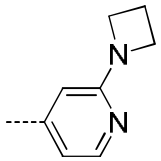
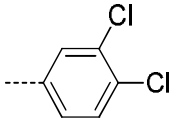
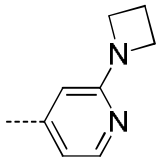
Comp. N.º	Ej. N.º	R^1	R^2	CR^3R^4	Forma salina
38	E1			$CH(CH_3)$ (S)	. HCl
39	E1			CH_2	
40	E1			CH_2	
41	E1			$CH(CH_3)$ (S)	
42	E1			$CH(CH_3)$ (S)	
43	E1			$CH(CH_3)$ (S)	
44	E4*			$CH(CH_3)$ (S)	
45	E5*			$CH(CH_3)$ (S)	
46	E6*			$CH(CH_3)$ (S)	
47	E1			$CH(CH_3)$ (S)	
48	E1			$CH(CH_3)$ (S)	

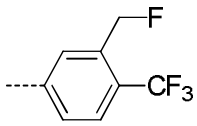
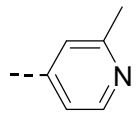
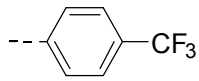
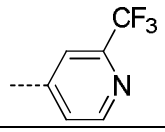
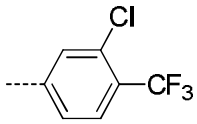
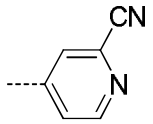
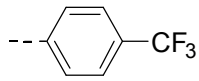
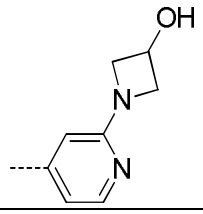
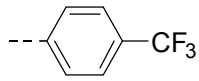
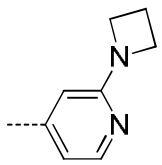
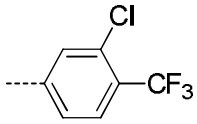
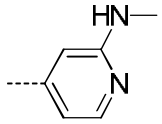
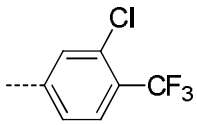
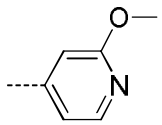
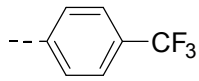
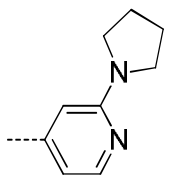
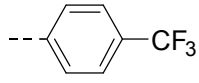
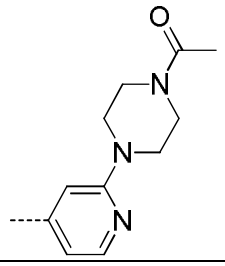
Comp. N.º	Ej. N.º	R^1	R^2	CR^3R^4	Forma salina
49	E1			$CH(CH_3)$ (S)	
50	E1			$CH(CH_3)$ (S)	
51	E1			$CH(CH_3)$ (S)	
52	E8*			$CH(CH_2F)$	
53	E1			$CH(CH_3)$ (S)	
54	E1			$CH(CH_3)$ (S)	
55	E1			$CH(CH_3)$ (S)	
56	E1			$CH(CH_3)$ (S)	
57	E1			$CH(CH_3)$ (S)	
58	E1			$CH(CH_3)$ (S)	. HCl

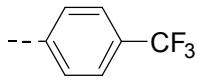
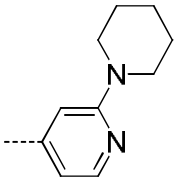
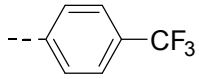
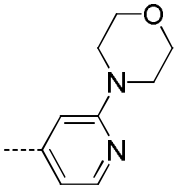
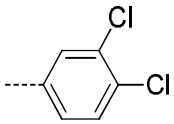
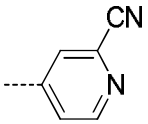
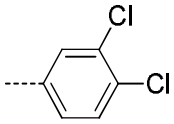
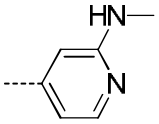
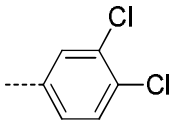
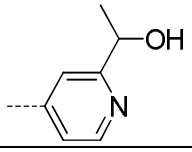
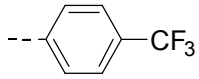
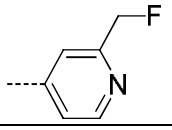
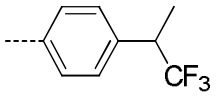
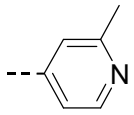
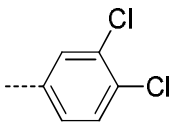
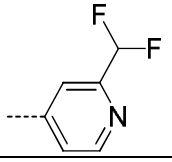
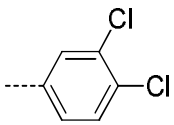
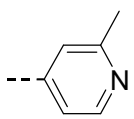
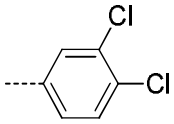
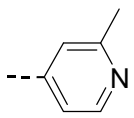
Comp. N.º	Ej. N.º	R^1	R^2	CR^3R^4	Forma salina
59	E1			$CH(CH_3)$ (S)	
60	E1			$CH(CH_3)$ (S)	
61	E1			$CH(CH_3)$ (S)	
62	E1			$CH(CH_3)$ (S)	
63	E1			$CH(CH_3)$ (S)	. HCl
64	E1			$CH(CH_3)$ (S)	
65	E1			$CH(CH_3)$ (S)	. HCl
66	E1			$CH(CH_3)$ (S)	. HCl
67	E9*			$CH(CH_3)$ (S)	
68	E1			$CH(CH_3)$ (S)	

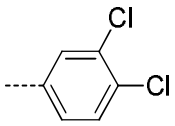
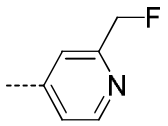
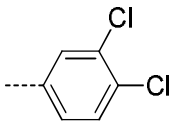
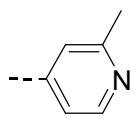
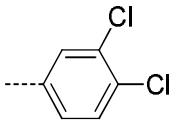
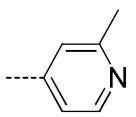
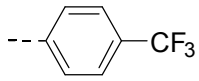
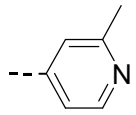
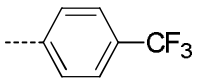
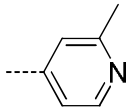
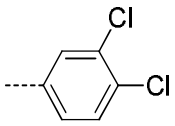
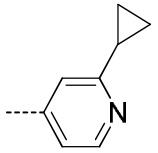
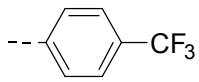
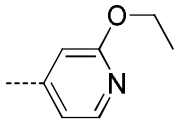
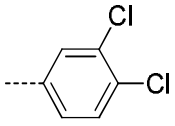
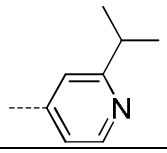
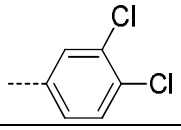
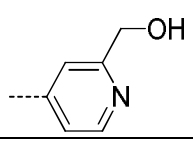
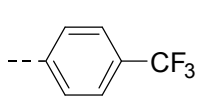
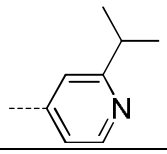
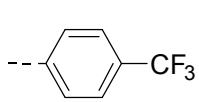
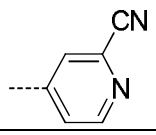
Comp. N.º	Ej. N.º	R^1	R^2	CR^3R^4	Forma salina
69	E1			$CH(CH_3)$ (S)	. HCl
70	E1			$CH(CH_2CH_3)$	
71	E3*			$CH(CH_3)$ (S)	
72	E1			$CH(CH_3)$ (S)	
73	E1			$CH(CH_3)$ (S)	
74	E1			$CH(CH_2OH)$	
75	E1			$CH(CH_3)$ (S)	
76	E1			$CH(CH_3)$ (S)	
77	E10*			$CH(CH_3)$ (S)	
78	E1			$CH(CH_3)$ (S)	

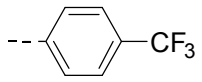
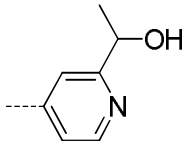
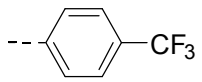
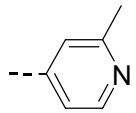
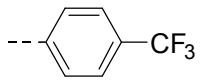
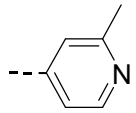
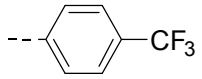
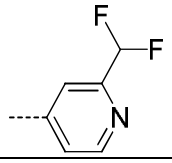
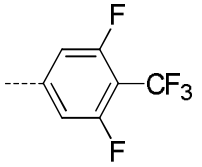
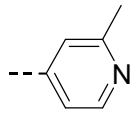
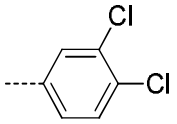
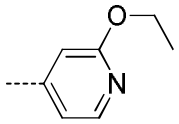
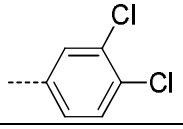
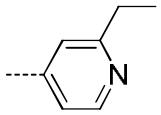
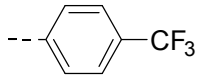
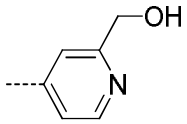
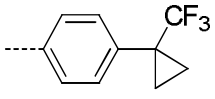
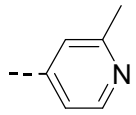
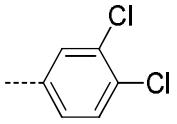
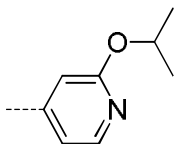
Comp. N.º	Ej. N.º	R^1	R^2	CR^3R^4	Forma salina
79	E1			$CH(CH_3)$ (S)	. HCl
80	E1			$CH(CH_3)$ (S)	
81	E11*			$CH(CH_3)$ (S)	. HCl
82	E1			$CH(CH_3)$ (S)	
83	E1			$CH(CH_3)$ (S)	
84	E1			$CH(CH_3)$ (S)	
85	E1			$CH(CH_3)$ (S)	
86	E1			$CH(CH_3)$ (S)	
87	E7*			$CH(CH_2OH)$	
88	E3			$CH(CH_3)$ (S)	

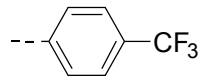
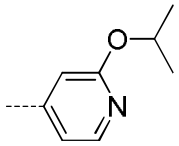
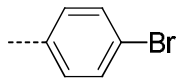
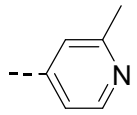
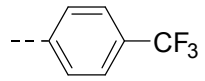
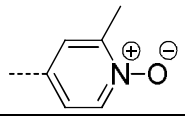
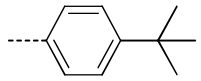
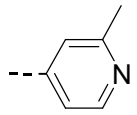
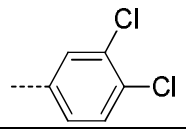
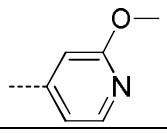
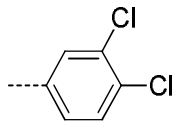
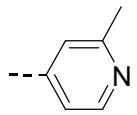
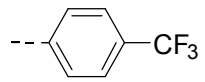
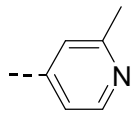
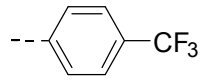
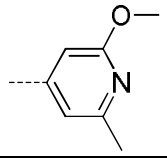
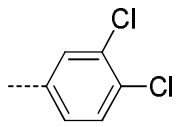
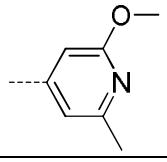
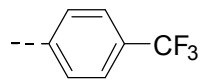
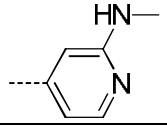
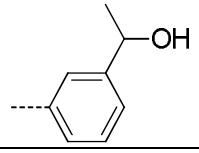
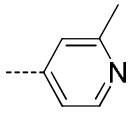
Comp. N.º	Ej. N.º	R^1	R^2	CR^3R^4	Forma salina
89	E3			$CH(CH_3)$ (S)	
90	E8			$CH(CH_2F)$ (*R)	
91	E8			$CH(CH_2F)$ (*S)	
92	E13			$CH(CH_3)$ (S)	
93	E8			$CH(CH_2F)$	
94	E13			$CH(CH_3)$ (S)	
95	E13			$CH(CH_3)$ (S)	
96	E1			$CH(CH_3)$ (S)	
97	E13			$CH(CH_3)$ (S)	

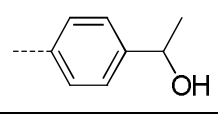
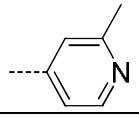
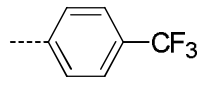
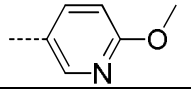
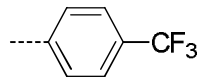
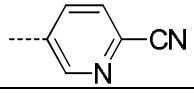
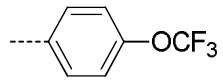
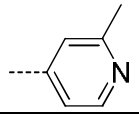
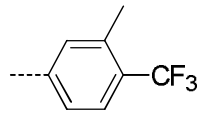
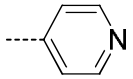
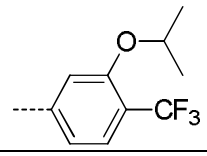
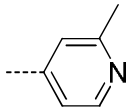
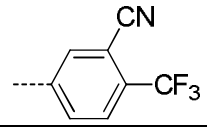
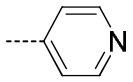
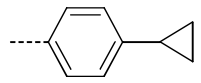
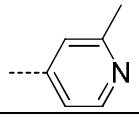
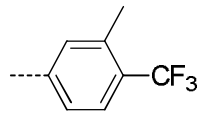
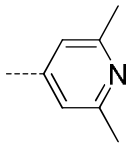
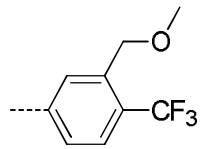
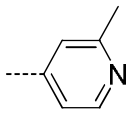
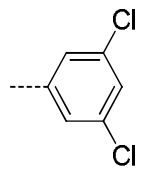
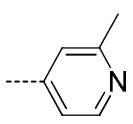
Comp. N.º	Ej. N.º	R^1	R^2	CR^3R^4	Forma salina
98	E8			$CH(CH_3)$ (S)	
99	E13			$CH(CH_3)$ (S)	
100	E13			$CH(CH_3)$ (S)	
101	E12			$CH(CH_3)$ (S)	
102	E12			$CH(CH_3)$ (S)	
103	E3			$CH(CH_3)$ (S)	
104	E3			$CH(CH_3)$ (S)	
105	E12			$CH(CH_3)$ (S)	
106	E25*			$CH(CH_3)$ (S)	

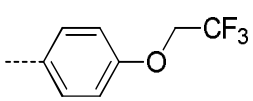
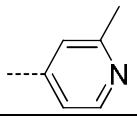
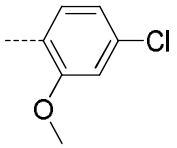
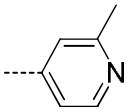
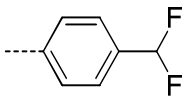
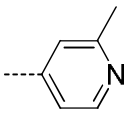
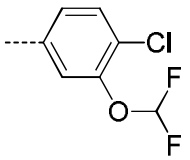
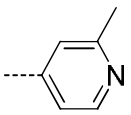
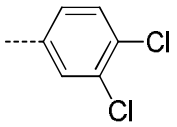
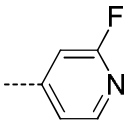
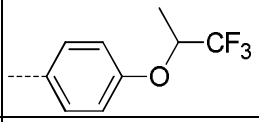
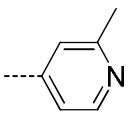
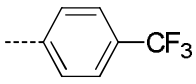
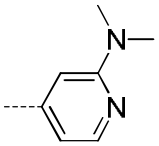
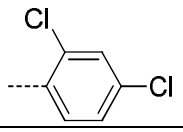
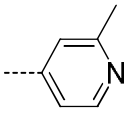
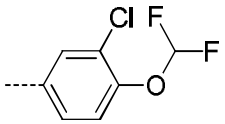
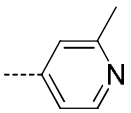
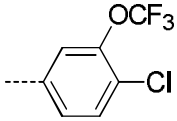
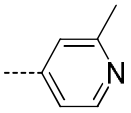
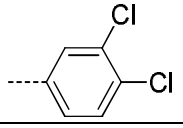
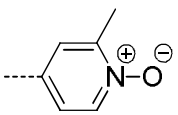
Comp. N.º	Ej. N.º	R^1	R^2	CR^3R^4	Forma salina
107	E12			$CH(CH_3)$ (S)	. HCl
108	E12			$CH(CH_3)$ (S)	
109	E12			$CH(CH_3)$ (S)	
110	E13			$CH(CH_3)$ (S)	
111	E15*			$CH(CH_3)$ (S)	
112	E8			$CH(CH_3)$ (S)	
113	E6			$CH(CH_3)$ (S)	
114	E8			$CH(CH_3)$ (S)	
115	E8			$CH(CH_2F)$ (*S)	
116	E8			$CH(CH_2F)$ (*R)	

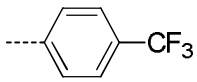
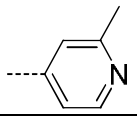
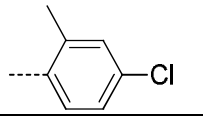
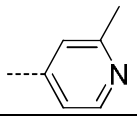
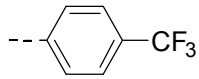
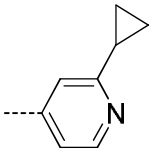
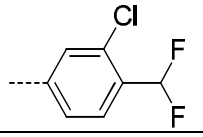
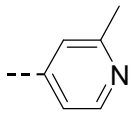
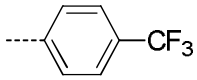
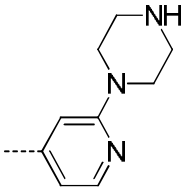
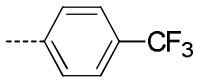
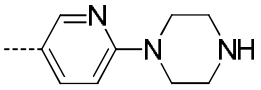
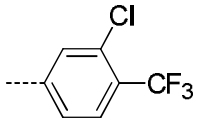
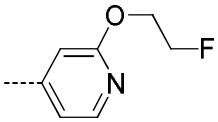
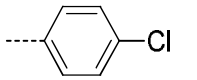
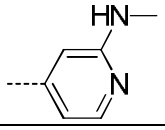
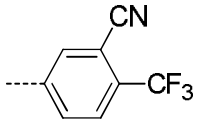
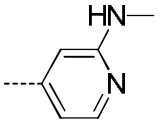
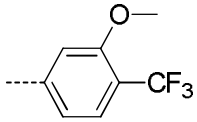
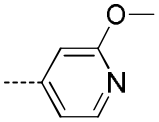
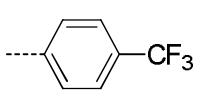
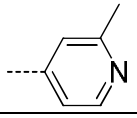
Comp. N.º	Ej. N.º	R^1	R^2	CR^3R^4	Forma salina
117	E8			$CH(CH_3)$ (S)	
118	E1			$CH(CH_2OMe)$ (*S)	
119	E1			$CH(CH_2OMe)$ (*R)	
120	E1			$CH(CH_2OMe)$ (*R)	
121	E1			$CH(CH_2OMe)$ (*S)	
122	E13			$CH(CH_3)$ (S)	. 2 HCl
123	E2			$CH(CH_3)$ (S)	
124	E13			$CH(CH_3)$ (S)	
125	E14*			$CH(CH_3)$ (S)	
126	E13*			$CH(CH_3)$ (S)	
127	E12*			$CH(CH_3)$ (S)	

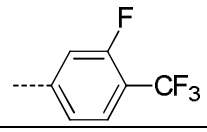
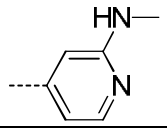
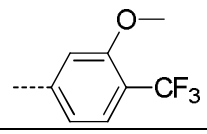
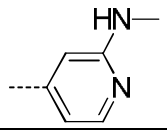
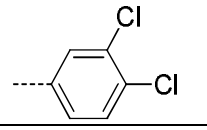
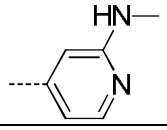
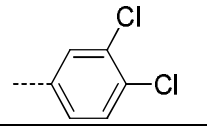
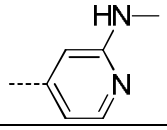
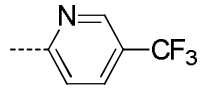
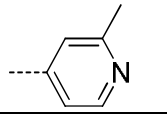
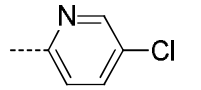
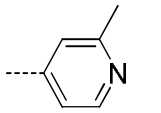
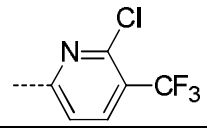
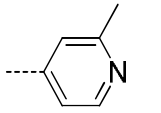
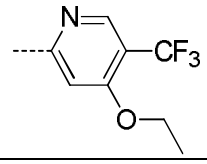
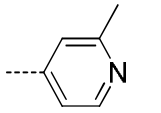
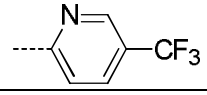
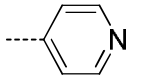
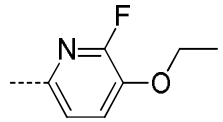
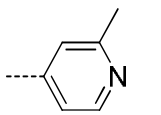
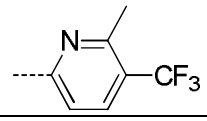
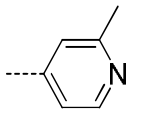
Comp. N.º	Ej. N.º	R^1	R^2	CR^3R^4	Forma salina
128	E14			$CH(CH_3)$ (S)	
129	E1			$CH(CH_2CH_3)$ (R)	
130	E1			$CH(CH_2CH_3)$ (S)	
131	E8			$CH(CH_3)$ (S)	
132	E1			$CH(CH_3)$ (S)	
133	E2			$CH(CH_3)$ (S)	. HCl
134	E6			$CH(CH_3)$ (S)	
135	E17			$CH(CH_3)$ (S)	
136	E1			$CH(CH_3)$ (S)	
137	E2			$CH(CH_3)$ (S)	. HCl

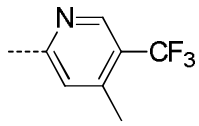
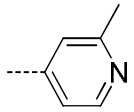
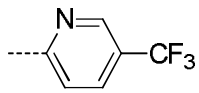
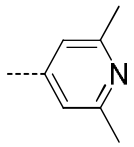
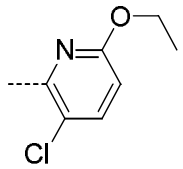
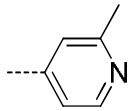
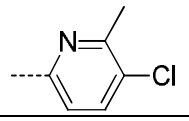
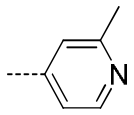
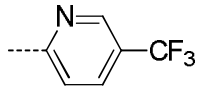
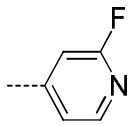
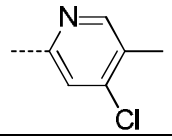
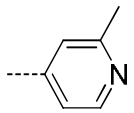
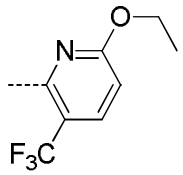
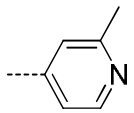
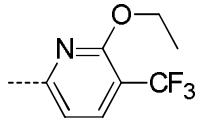
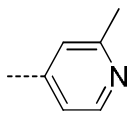
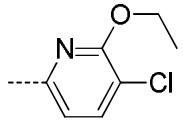
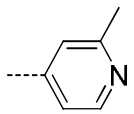
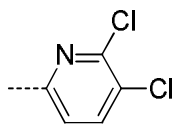
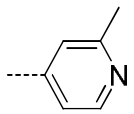
Comp. N.º	Ej. N.º	R^1	R^2	CR^3R^4	Forma salina
138	E2			$CH(CH_3)$ (S)	. HCl
139	E1			$CH(CH_3)$ (S)	
140	E16*			$CH(CH_3)$ (S)	
141	E1			$CH(CH_3)$ (S)	
142	E3			$CH(CH_3)$ (S)	
143	E1			$CH(CH_2OMe)$	
144	E1			$CH(CH_2OMe)$	
145	E2			$CH(CH_3)$ (S)	
146	E2			$CH(CH_3)$ (S)	
147	E27*			$CH(CH_3)$ (S)	
148	E1			$CH(CH_3)$ (S)	

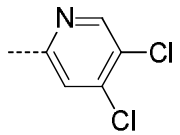
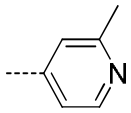
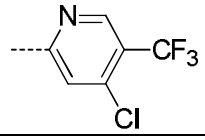
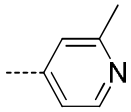
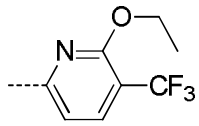
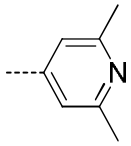
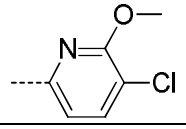
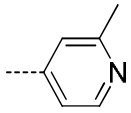
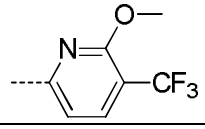
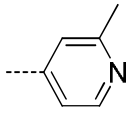
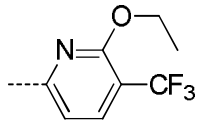
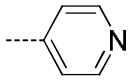
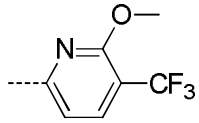
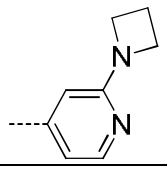
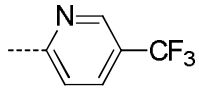
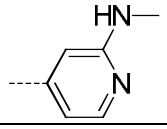
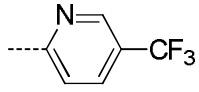
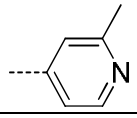
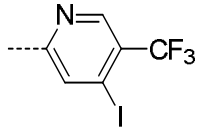
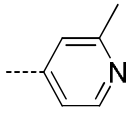
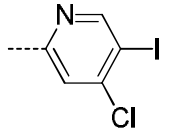
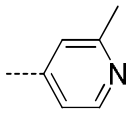
Comp. N.º	Ej. N.º	R^1	R^2	CR^3R^4	Forma salina
149	E17*			$CH(CH_3)$ (S)	
150	E3			$CH(CH_3)$ (S)	
151	E2			$CH(CH_3)$ (S)	
152	E1			$CH(CH_3)$ (S)	
153	E1			$CH(CH_3)$ (S)	
154	E1			$CH(CH_3)$ (S)	
155	E1			$CH(CH_3)$ (S)	
156	E18*			$CH(CH_3)$ (S)	
157	E1			$CH(CH_3)$ (S)	
158	E1			$CH(CH_3)$ (S)	
159	E1			$CH(CH_3)$ (S)	

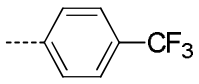
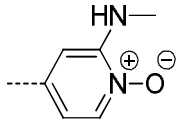
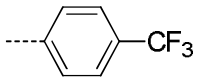
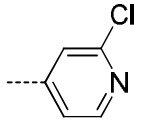
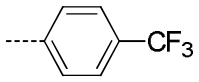
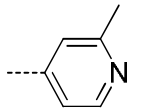
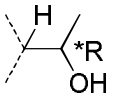
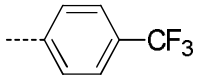
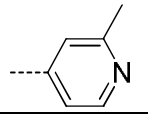
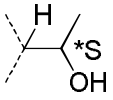
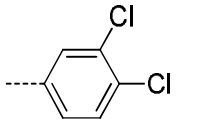
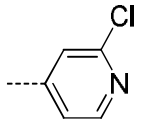
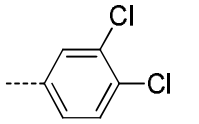
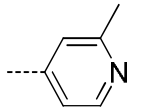
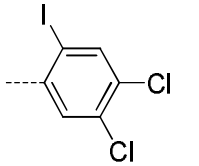
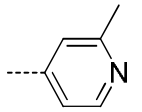
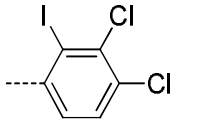
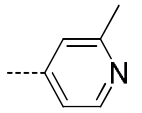
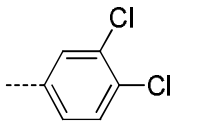
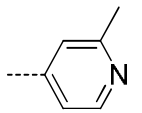
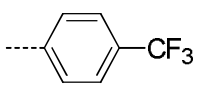
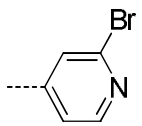
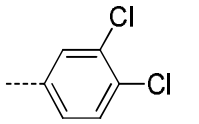
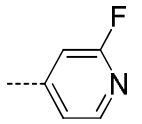
Comp. N.º	Ej. N.º	R^1	R^2	CR^3R^4	Forma salina
160	E1			$CH(CH_3)$ (S)	
161	E1			$CH(CH_3)$ (S)	
162	E1			$CH(CH_3)$ (S)	
163	E1			$CH(CH_3)$ (S)	
164	E3			$CH(CH_3)$ (S)	
165	E1			$CH(CH_3)$ (S)	
166	E13			$CH(CH_3)$ (S)	
167	E1			$CH(CH_3)$ (S)	
168	E1			$CH(CH_3)$ (S)	
169	E1			$CH(CH_3)$ (S)	
170	I-38* E16			$CH(CH_3)$ (S)	

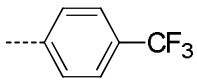
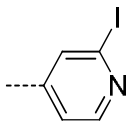
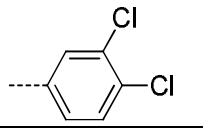
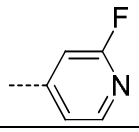
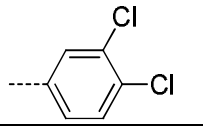
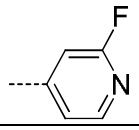
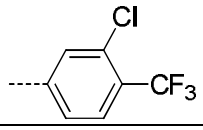
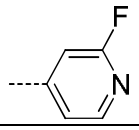
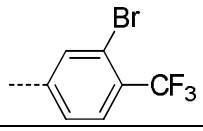
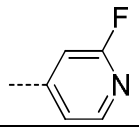
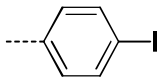
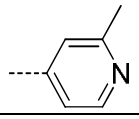
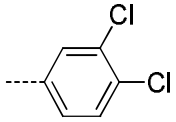
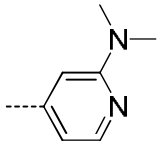
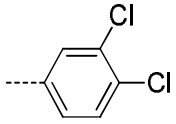
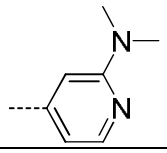
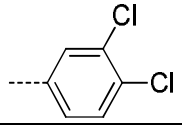
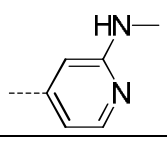
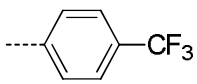
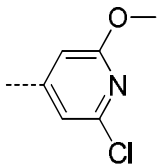
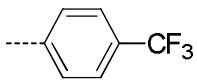
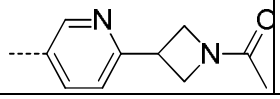
Comp. N.º	Ej. N.º	R^1	R^2	CR^3R^4	Forma salina
171	E1			$C(CH_3)_2$	
172	E1			$CH(CH_3)$ (S)	
173	E13			$CH(CH_3)$ (S)	. HCl
174	E1			$CH(CH_3)$ (S)	
175	E24*			$CH(CH_3)$ (S)	. HCl
176	E19*			$CH(CH_3)$ (S)	
177	E10			$CH(CH_3)$ (S)	
178	E3			$CH(CH_3)$ (S)	
179	E3			$CH(CH_3)$ (S)	
180	E3			$CH(CH_3)$ (S)	
181	E26*			$CH(CHF_2)$	

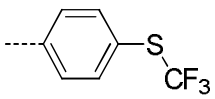
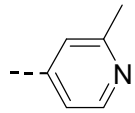
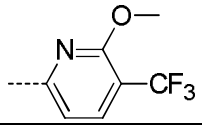
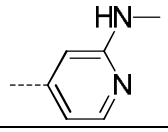
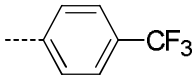
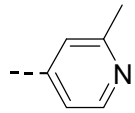
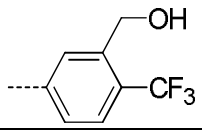
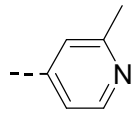
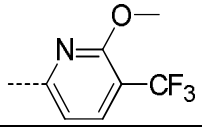
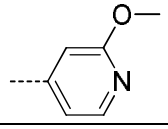
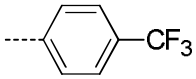
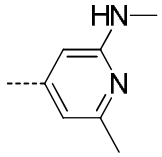
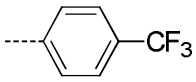
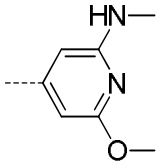
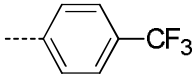
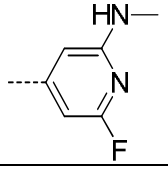
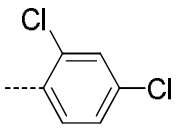
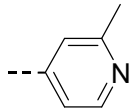
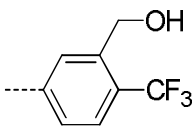
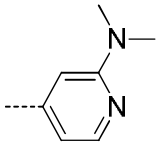
Comp. N.º	Ej. N.º	R^1	R^2	CR^3R^4	Forma salina
182	E3			$CH(CH_3)$ (S)	
183	E3			$CH(CH_3)$ (S)	
184	E8			$CH(CH_2F)$ (*R)	
185	E8			$CH(CH_2F)$ (*S)	
186	E20*			$CH(CH_3)$ (S)	
187	E1			$CH(CH_3)$ (S)	
188	I-43* E20			$CH(CH_3)$ (S)	
189	E22a*			$CH(CH_3)$ (S)	
190	E20			$CH(CH_3)$ (S)	
191	E1			$CH(CH_3)$ (S)	
192	E21*			$CH(CH_3)$ (S)	

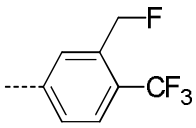
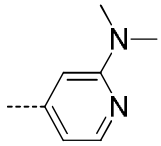
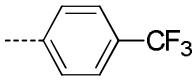
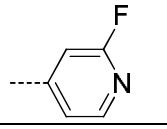
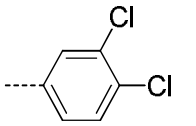
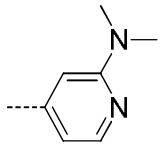
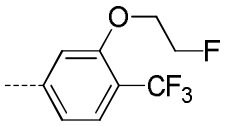
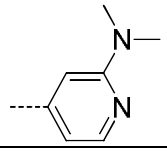
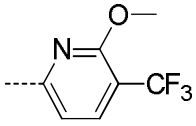
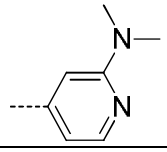
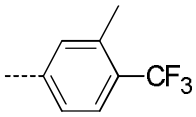
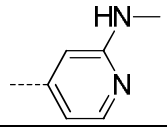
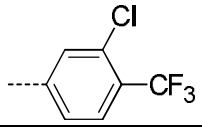
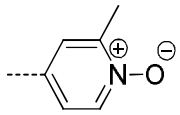
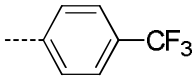
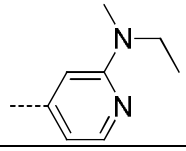
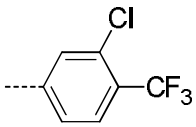
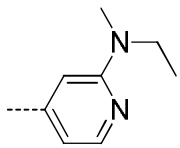
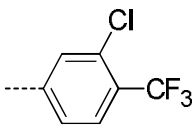
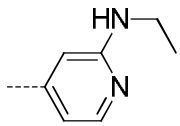
Comp. N.º	Ej. N.º	R^1	R^2	CR^3R^4	Forma salina
193	E21			$CH(CH_3)$ (S)	
194	E20			$CH(CH_3)$ (S)	
195	E20			$CH(CH_3)$ (S)	
196	E20			$CH(CH_3)$ (S)	
197	E3			$CH(CH_3)$ (S)	
198	E18			$CH(CH_3)$ (S)	
199	E20			$CH(CH_3)$ (S)	
200	E20			$CH(CH_3)$ (S)	
201	E20			$CH(CH_3)$ (S)	
202	E20			$CH(CH_3)$ (S)	

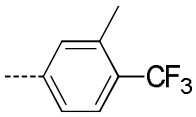
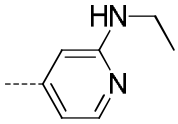
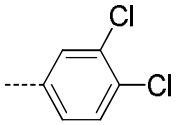
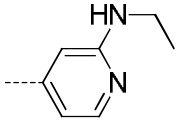
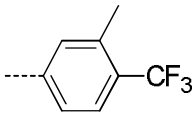
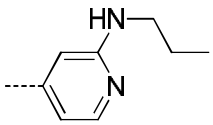
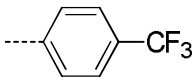
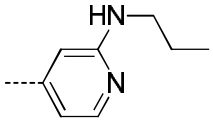
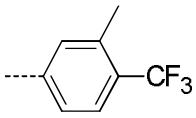
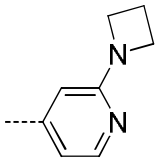
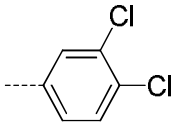
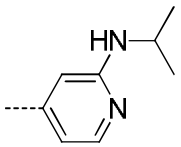
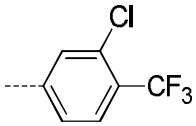
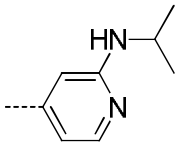
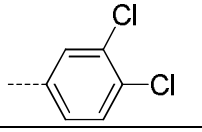
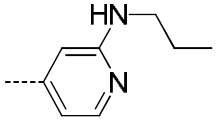
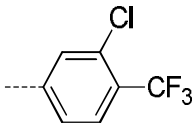
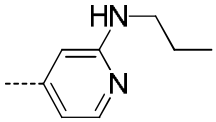
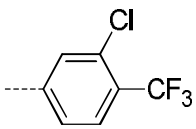
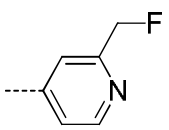
Comp. N.º	Ej. N.º	R^1	R^2	CR^3R^4	Forma salina
203	E20			$CH(CH_3)$ (S)	
204	E22b*			$CH(CH_3)$ (S)	
205	E20			$CH(CH_3)$ (S)	
206	E20			$CH(CH_3)$ (S)	
207	E20			$CH(CH_3)$ (S)	
208	E20			$CH(CH_3)$ (S)	
209	E1			$CH(CH_3)$ (S)	
210	E3			$CH(CH_3)$ (S)	
211	E1			CH_2	
212	E28*			$CH(CH_3)$ (S)	
213	E28			$CH(CH_3)$ (S)	

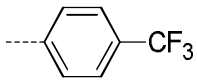
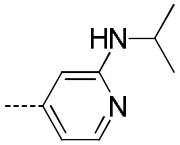
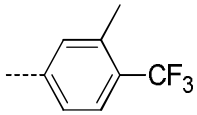
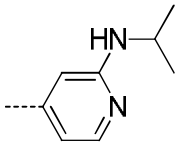
Comp. N.º	Ej. N.º	R^1	R^2	CR^3R^4	Forma salina
214	E13			$CH(CH_3)$ (S)	
215	I-26* E3			$CH(CH_3)$ (S)	
216	E1				
217	E1				
218	E3			$CH(CH_3)$ (S)	
219	E2			$CH(CH_2OH)$	
220	E29*			$CH(CH_3)$ (S)	
221	E29*			$CH(CH_3)$ (S)	
222	E8			$CH(CH_2F)$	
223	E2			$CH(CH_3)$ (S)	
224	E3			$CH(CH_2OH)$	

Comp. N.º	Ej. N.º	R^1	R^2	CR^3R^4	Forma salina
225	E23*			$CH(CH_3)$ (S)	
226	E3			$CH(CH_2OH)$ (*S)	
227	E3			$CH(CH_2OH)$ (*R)	
228	E3			$CH(CH_3)$ (S)	
229	E1			$CH(CH_3)$ (S)	
230	E1			$CH(CH_3)$ (S)	
231	E10			$CH(CH_2OH)$ (*S)	
232	E10			$CH(CH_2OH)$ (*R)	
233	E10			$CH(CH_2OH)$	
234	E3			$CH(CH_3)$ (S)	
235	E13			$CH(CH_3)$ (S)	

Comp. N.º	Ej. N.º	R^1	R^2	CR^3R^4	Forma salina
236	E1			$CH(CH_3)$ (S)	. HCl
237	E3			$CH(CH_3)$ (S)	
238	E30*			$CH(CF_3)$	
239	E1			$CH(CH_3)$ (S)	
240	E3			$CH(CH_3)$ (S)	
241	E3			$CH(CH_3)$ (S)	
242	E2			$CH(CH_3)$ (S)	
243	E2			$CH(CH_3)$ (S)	
244	E1			CH_2	
245	E1			$CH(CH_3)$ (S)	

Comp. N.º	Ej. N.º	R^1	R^2	CR^3R^4	Forma salina
246	E8			$CH(CH_3)$ (S)	
247	E13			$CH(CH_3)$ (S)	
248	E12			$CH(CH_3)$ (S)	
249	E1			$CH(CH_3)$ (S)	
250	E20			$CH(CH_3)$ (S)	
251	E12			$CH(CH_3)$ (S)	
252	E16			$CH(CH_3)$ (S)	
253	E13			$CH(CH_3)$ (S)	
254	E4			$CH(CH_3)$ (S)	
255	E13			$CH(CH_3)$ (S)	

Comp. N.º	Ej. N.º	R^1	R^2	CR^3R^4	Forma salina
256	E12			$CH(CH_3)$ (S)	
257	E13			$CH(CH_3)$ (S)	
258	E12			$CH(CH_3)$ (S)	
259	E13			$CH(CH_3)$ (S)	
260	E12			$CH(CH_3)$ (S)	
261	E12			CH(CH3) (S)	
262	E12			CH(CH3) (S)	
263	E12			CH(CH3) (S)	
264	E12			CH(CH3) (S)	
265	E8			CH(CH3) (S)	

Comp. N.º	Ej. N.º	R^1	R^2	CR^3R^4	Forma salina
266	E13			CH(CH3) (S)	
267	E12			CH(CH3) (S)	

Los valores de la estequiometría salina o contenido ácido en los compuestos tal como se proporcionan en la presente son aquellos obtenidos experimentalmente y pueden variar usando diferentes métodos analíticos. El contenido de ácido clorhídrico que se reporta en la presente se determinó mediante integración por ^{1}H RMN y/o análisis elemental. Para el compuesto 1, la estequiometría salina se determinó mediante cromatografía de iones (clorhidrato y sales de sulfato) y por RMN (sales de metanosulfonato y maleato).

Parte analítica

Puntos de fusión

Los valores son valores pico y se obtienen con incertidumbres experimentales que comúnmente se asocian con este método analítico.

Mettler FP 62 (A): Para varios compuestos, los puntos de fusión se determinaron en tubos capilares abiertos en un instrumento FP62 de Mettler. Los puntos de fusión se midieron con un gradiente de temperatura de 3 o 10°C/minuto. La temperatura máxima fue de 300°C. El punto de fusión se leyó en una pantalla digital.

Mettler FP 62 (A1): Los puntos de fusión (p.f.) se determinaron en tubos capilares abiertos en un instrumento FP62 de Mettler. Los puntos de fusión se midieron con una temperatura en el rango de 50°C a 300°C, utilizando un gradiente de 10°C/minuto. El valor del punto de fusión se leyó en una pantalla digital.

Mettler FP 81HT / FP90 (B): Para algunos compuestos, los puntos de fusión se determinaron en tubos capilares abiertos en un instrumento FP 81HT / FP90 (Mettler-Toledo). Los puntos de fusión se midieron con un gradiente de temperatura de 1, 3, 5 o 10°C/minuto. La temperatura máxima fue de 300°C. El punto de fusión se leyó en una pantalla digital.

Mettler Toledo MP50 (C): Para algunos compuestos, los puntos de fusión se determinaron en tubos capilares abiertos en un instrumento Mettler Toledo MP50. Los puntos de fusión se midieron con un gradiente de temperatura de 10°C/minuto. La temperatura máxima fue de 300°C. Los datos de los puntos de fusión se leyeron en una pantalla digital y se verificaron a partir de un sistema de grabación de video.

DSC823e (D): Para algunos compuestos, los puntos de fusión (p.f.) se determinaron con un DSC823e (Mettler-Toledo). Los puntos de fusión se midieron con un gradiente de temperatura de 30°C/minuto. La temperatura máxima fue de 400°C. Se registraron los valores pico.

LCMS

Procedimiento general

La medición de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) se llevó a cabo utilizando una bomba de LC, un haz de diodos (DAD) o un detector de UV y una columna, según se especifica en los métodos respectivos. Cuando fue necesario, se incluyeron detectores adicionales (remítase a la tabla y a los métodos a continuación).

El flujo procedente de la columna se introdujo en un espectrómetro de masas (MS), el cual se configuró con una fuente de iones a presión atmosférica. Un experto en la técnica será capaz de fijar los parámetros ajustados (p. ej., intervalo de barrido, tiempo de permanencia...) para obtener iones que permitan la identificación del peso molecular monoisotópico nominal del compuesto (PM). La adquisición de datos se llevó a cabo con el software adecuado.

Los compuestos se describen según sus tiempos de retención experimentales (t_R) e iones. Si no se especifica de otro modo en la tabla de datos, el ión molecular descrito corresponde a $[M+H]^+$ (molécula protonada) y/o $[M-H]^-$ (molécula desprotonada). En el caso de que el compuesto no se pueda ionizar directamente, se especifica el tipo de aducto (es decir, $[M+NH_4]^+$, $[M+HCOO]^-$, $[M+CH_3COO]^-$, etc.). Para moléculas con múltiples patrones isotópicos (Br,

Cl, etc.), el valor informado es el que se obtiene para la masa de isótopos más baja. Todos los resultados se obtuvieron con incertidumbres experimentales que se asocian habitualmente con el método utilizado.

En adelante, “LCT” significa LC-Tiempo de Vuelo, “SQD” Detector Cuadrupolo Único, “MSD” Detector Selectivo de Masa, “QTOF” Cuadrupolo-Tiempo de Vuelo, “TA” temperatura ambiente, “BEH” etilsiloxano con puente/híbrido de sílice, “DAD” Detector de Arreglo de Diodos.

Tabla 2 Métodos de LC-MS (Flujo expresado en mL/min; temperatura de columna (T) en °C; tiempo de ejecución en minutos).

Método	Instru-mento	Columna	Fase móvil	Gradiente	Flujo ------Col T	Tiempo de análisis
1	Waters: Acquity® UPLC® - DAD y SQD	Agilent: Eclipse Plus C18 RRHD (1.8µm, 2.1x50mm)	A: 95% CH_3COONH_4 6.5mM + 5% CH_3CN, B: CH_3CN	De 95% A a 5% A en 4.6min, manteniendo durante 0.4min	1 ----- 50	5
2	Agilent: HP1100-DAD, Waters: SQD	Agilent: Eclipse Plus C18 (3.5µm, 2.1x30mm)	A: 95% CH_3COONH_4 6.5mM + 5% CH_3CN, B: 1/1 CH_3CN/ CH_3OH	95% A manteniendo durante 0.2 min, a 0% A en 2.8min, manteniendo durante 0.15min, nuevamente a 95% A en 0.15min, manteniendo durante 1.7min	1 ----- 60	5
3	Agilent 1100 - DAD-MSD G1956A	YMC-pack ODS-AQ C18 (50 x 4.6 mm, 3 µm)	A: 0.1% HCOOH in H_2O B: CH_3CN	From 95% A to 5% A in 4.8 min, held for 1.0 min, to 95% A in 0.2 min.	2.6 ----- 35	6.0
4	Waters: Acquity® UPLC® - DAD/SQD	Agilent: Eclipse Plus C18 RRHD (1.8µm, 2.1x50mm)	A: 95% CH_3COONH_4 6.5mM + 5% CH_3CN, B: CH_3CN	De 95% A a 5% A en 1.8min, manteniendo durante 0.2min	1 ----- 50	2
5	Waters: Acquity® UPLC® - DAD/SQD	Waters: CSH™ C18 (1.7µm, 2.1x50mm)	A: 95% CH_3COONH_4 6.5mM + 5% CH_3CN, B: CH_3CN	De 95% A a 5% A en 4.6min, manteniendo durante 0.4min	1 ----- 50	5
6	Agilent: HP1100-DAD, MSD G1956B	Agilent: Eclipse Plus C18 (3.5µm, 2.1x30mm)	A: 95% CH_3COONH_4 6.5mM + 5% CH_3CN, B: CH_3CN	95% A durante 0.2 min, a 0% A en 2.8min, manteniendo durante 0.15min, nuevamente a 95% A en 0.15min, manteniendo durante 1.7min	1 ----- 60	5
7	Waters: Acquity® UPLC® - DAD/ SQD	Waters: CSH™ C18 (1.7µm, 2.1x50mm)	A: 95% CH_3COONH_4 6.5mM + 5% CH_3CN, B: CH_3CN	De 95% A a 40% A en 1.2min, a 5% A en 0.6min, manteniendo durante 0.2min	1 ----- 50	2
8	Waters: Acquity UPLC® - DAD / Quattro Micro™	Waters: BEH C18 (1.7µm, 2.1x100mm)	A: 95% CH_3COONH_4 7mM / 5% CH_3CN, B: CH_3CN	84.2% A durante 0.49min, a 10.5% A en 2.18min, manteniendo durante 1.94min, nuevamente a 84.2% A en 0.73min,	0.343 ----- 40	6.2

				manteniendo durante 0.73min.		
9	Agilent: HP1100-DAD, Waters: LCT	Agilent: Eclipse Plus C18 (3.5µm, 2.1x30mm)	A: 95% CH_3COONH_4 6.5mM + 5% CH_3CN, B: CH_3CN/CH_3OH, 1/1	De 95% A a 0% A en 5.0min, manteniendo durante 0.15min, nuevamente a 95% A en 0.15min, manteniendo durante 1.7min	1 ----- 60	7
10	Agilent: HP1100-DAD, Waters: SQD	Agilent: Eclipse Plus C18 (3.5µm, 2.1x30mm)	A: 95% CH_3COONH_4 6.5mM + 5% CH_3CN, B: CH_3CN/CH_3OH, 1/1	De 95% A a 0% A en 5.0min, manteniendo durante 0.15min, nuevamente a 95% A en 0.15min, manteniendo durante 1.7min	1 ----- 60	7
11	Waters: Acquity® UPLC® - DAD/SQD	Agilent: Eclipse Plus C18 RRHD (1.8µm, 2.1x50mm)	A: 95% CH_3COONH_4 6.5mM + 5% CH_3CN, B: CH_3CN	De 95% A a 40% A en 1.2min, a 5% A en 0.6min, manteniendo durante 0.2min	1 ----- 50	2
12	Waters: Acquity® UPLC® - DAD / QTOF G2-S	Waters: CSH™ C18 (1.7µm, 2.1x50mm)	A: 95% CH3COONH4 6.5mM + 5% CH3CN, B: CH3CN	De 95% A a 40% A en 1.2min, a 5% A en 0.6min, manteniendo durante 0.2min	1 ----- 50	2
13	Waters: Acquity® UPLC® - DAD / QTOF G2-S	Waters: CSH™ C18 (1.7µm, 2.1x50mm)	A: 95% CH3COONH4 6.5mM + 5% CH3CN, B: CH3CN	De 95% A a 5% A en 4.6min, manteniendo durante 0.4min	1 ----- 50	5

Tabla 3a. Datos analíticos – punto de fusión (P.f.) y LCMS: $[M+H]^+$ significa la masa protonada de la base libre del compuesto, $[M-H]^-$ significa la masa desprotonada de la base libre del compuesto o el tipo de aducto especificado $[M+CH_3COO]^-$). R_t significa tiempo de retención (en min). Para algunos compuestos, se determinó la masa exacta.

Comp. N.º	**P.f. (°C)**	**$[M+H]^+$**	**$[M-H]^-$o adduct**	**T_r**	**Método de LCMS**
1	152.6 (B)	387	445 $(M+CH_3COO)^-$	2.73	2
2	181.9 (A)	373	431 $(M+CH_3COO)^-$	2.07	1
3	103.3 (B)	421	479 $(M+CH_3COO)^-$	2.48	1
4	247.0 (A)	445	503 $(M+CH_3COO)^-$	2.4	1
5	>300 (A)	401	459 $(M+CH_3COO)^-$	2.42	1
6	>300 (A)	387	445 $(M+CH_3COO)^-$	2.29	1
7	126.7 (B)	367	425 $(M+CH_3COO)^-$	2.25	1
8	126.1 (B)	431	489 $(M+CH_3COO)^-$	2.5	1

Comp. N.º	P.f. (°C)	$[M+H]^+$	$[M-H]^-$o adduct	T_r	Método de LCMS
9	143.6 (B)	421	479 $(M+CH_3COO)^-$	2.44	1
10	85.1 (B)	405	463 $(M+CH_3COO)^-$	2.32	1
11	159.3 (B)	387	445 $(M+CH_3COO)^-$	2.19	1
12	269.9 (A)	417	475 $(M+CH_3COO)^-$	2.22	1
13	128.9 (B)	412	470 $(M+CH_3COO)^-$	2.12	1
14	201.1 (B)	401	459 $(M+CH_3COO)^-$	2.33	1
15	>300 (A)	353	411 $(M+CH_3COO)^-$	1.96	1
17	>300 (B)	397	455 $(M+CH_3COO)^-$	2.25	1
18	98.5 (B)	397	455 $(M+CH_3COO)^-$	2.28	1
19	137 (B)	383	441 $(M+CH_3COO)^-$	2.01	1
20	293.6 (B)	383	441 $(M+CH_3COO)^-$	1.98	1
21	219.2 (A)	351	409 $(M+CH_3COO)^-$	1.99	1
22	282.3 (B)	417	475 $(M+CH_3COO)^-$	2.19	1
23	139.2 (A)	387	445 $(M+CH_3COO)^-$	2.18	1
24	119.6 (B)	387	445 $(M+CH_3COO)^-$	2.29	1
26	153.6 (B)	387	445 $(M+CH_3COO)^-$	2.73	2
27	137.1 (A)	385	443 $(M+CH_3COO)^-$	1.96	1
29	140.8 (B)	401	459 $(M+CH_3COO)^-$	2.41	1
30	78.6 (B)	371	429 $(M+CH_3COO)^-$	2.07	1
31	112.8 (B)	431	489 $(M+CH_3COO)^-$	2.49	1
32	NE	373	431 $(M+CH_3COO)^-$	2.05	1
33	162.8 (B)	417	475 $(M+CH_3COO)^-$	2.26	1
34	>300 (B)	377	435 $(M+CH_3COO)^-$	2.1	1
36	128.2 (B)	387	445 $(M+CH_3COO)^-$	2.25	1
37	254.0 (B)	388	446 $(M+CH_3COO)^-$	1.89	1
38	294.0 (B)	349	407 $(M+CH_3COO)^-$	1.71	1
39	185.2 (B)	391	449 $(M+CH_3COO)^-$	2.08	1
40	137.0 (B)	373	431 $(M+CH_3COO)^-$	1.97	1
41	166.9 (B)	379	437 $(M+CH_3COO)^-$	1.56	1
43	203.9 (B)	435	493 $(M+CH_3COO)^-$	2.59	1
44	> 300 (B)	416	474 $(M+CH_3COO)^-$	2.21	5
45	143.9 (A1)	403	461 $(M+CH_3COO)^-$	2.51	1
46	124.6 (B)	401	459 $(M+CH_3COO)^-$	2.46	1

Comp. N.º	P.f. (°C)	$[M+H]^+$	$[M-H]^-$ o adduct	T_r	Método de LCMS
47	185.6 (B)	401	459 $(M+CH_3COO)^-$	2.3	5
49	183.9 (B)	445	503 $(M+CH_3COO)^-$	2.61	1
50	146.8 (B)	407	465 $(M+CH_3COO)^-$	2.23	5
51	93 (B)	431	489 $(M+CH_3COO)^-$	2.4	1
52	>300 (B)	405	463 $(M+CH_3COO)^-$	1.99	5
53	233.1 (B)	459	517 $(M+CH_3COO)^-$	2.37	5
54	205.1 (B)	435	493 $(M+CH_3COO)^-$	2.39	5
55	104.2 (B)	417	475 $(M+CH_3COO)^-$	2.29	5
56	199 (B)	431	489 $(M+CH_3COO)^-$	2.17	5
57	153.2 (B)	373	431 $(M+CH_3COO)^-$	2.04	5
59	214.1 (B)	426	484 $(M+CH_3COO)^-$	2.1	5
60	163.8 (B)	391	449 $(M+CH_3COO)^-$	2.07	5
61	73.3 (B)	419	477 $(M+CH_3COO)^-$	2.29	5
62	141.7 (B)	371	429 $(M+CH_3COO)^-$	2.09	1
64	273.9 (B)	403	461 $(M+CH_3COO)^-$	2.03	5
68	>300 (B)	407	465 $(M+CH_3COO)^-$	2.19	5
70	NE	401	459 $(M+CH_3COO)^-$	2.29	5
71	218.9 (B)	388	446 $(M+CH_3COO)^-$	1.88	1
72	88 (B)	367	425 $(M+CH_3COO)^-$	2.15	1
73	144.3 (B)	339	397 $(M+CH_3COO)^-$	1.77	5
74	99.1 (B)	447	505 $(M+CH_3COO)^-$	2.03	1
77	60.8 (A, Temp. grad.: 3°C/min)	449	507 $(M+CH_3COO)^-$	2.19	1
88	157.75°C (D)	428	486 $(M+CH_3COO)^-$	2.29	5
92	NE	480	538 $(M+CH_3COO)^-$	2.48	5
93	NE	420	478 $(M+CH_3COO)^-$	2.00	5
94	NE	446	504 $(M+CH_3COO)^-$	2.28	5
95	210.61°C (D)	461	519 $(M+CH_3COO)^-$	2.62	5
97	NE	428	486 $(M+CH_3COO)^-$	2.39	5
99	126.4°C (B)	441	499 $(M+CH_3COO)^-$	2.63	5
100	144.9°C (B)	432	490 $(M+CH_3COO)^-$	2.56	5
101	>300°C (B)	444	502 $(M+CH_3COO)^-$	1.91	5
102	129.8°C (B)	428	486 $(M+CH_3COO)^-$	2.33	5
103	164.7°C (B)	436	494 $(M+CH_3COO)^-$	2.25	5

Comp. N.º	P.f. (°C)	$[M+H]^+$	$[M-H]^-$ o adduct	T_r	Método de LCMS
104	183°C (B)	437	495 $(M+CH_3COO)^-$	2.66	5
105	124°C (B)	442	500 $(M+CH_3COO)^-$	2.61	5
106	NE	499	557 $(M+CH_3COO)^-$	2.04	5
107	294°C (B)	456	514 $(M+CH_3COO)^-$	2.92	5
108	128.1°C (B)	458	516 $(M+CH_3COO)^-$	2.27	5
109	149.8°C (B)	398	456 $(M+CH_3COO)^-$	2.38	5
110	257.9°C (B)	402	460 $(M+CH_3COO)^-$	2.09	5
111	>300°C (B)	417	475 $(M+CH_3COO)^-$	1.96	5
113	NE	415	473 $(M+CH_3COO)^-$	2.29	11
114	177.6°C (B)	423	481 $(M+CH_3COO)^-$	2.94	2
115	NE	405	463 $(M+CH_3COO)^-$	2.79	8
116	NE	405	463 $(M+CH_3COO)^-$	2.79	8
118	NE	417	475 $(M+CH_3COO)^-$	2.87	8
119	NE	417	475 $(M+CH_3COO)^-$	2.87	8
120	NE	417	475 $(M+CH_3COO)^-$	2.78	8
121	NE	417	475 $(M+CH_3COO)^-$	2.78	8
122	NE	413	471 $(M+CH_3COO)^-$	2.55	5
123	189.5°C (B)	417	475 $(M+CH_3COO)^-$	3.92	10
124	62.4°C (B)	415	473 $(M+CH_3COO)^-$	2.57	5
125	105.4 (A, temp. grad.: 3°C/min)	403	461 $(M+CH_3COO)^-$	1.81	5
126	70.5°C (B)	415	473 $(M+CH_3COO)^-$	2.49	5
127	155.1°C (B)	398	456 $(M+CH_3COO)^-$	2.29	5
128	139.8°C (B)	417	475 $(M+CH_3COO)^-$	1.87	5
129	135.1°C (B)	401.3	459 $(M+CH_3COO)^-$	2.92	8
130	134.4°C (B)	401.3	459 $(M+CH_3COO)^-$	2.92	8
131	134.7°C (B)	423	481 $(M+CH_3COO)^-$	2.36	5
132	148°C (B)	423	481 $(M+CH_3COO)^-$	2.33	5
133	191.5°C (B)	417	475 $(M+CH_3COO)^-$	2.70	5
134	NE	401	459 $(M+CH_3COO)^-$	2.40	5
135	76.8°C (B)	403	461 $(M+CH_3COO)^-$	1.76	5
136	126.2°C (B)	427	485 $(M+CH_3COO)^-$	2.38	5
137	193.8°C (B)	431	489 $(M+CH_3COO)^-$	2.90	5
138	173.9°C (B)	431	489 $(M+CH_3COO)^-$	2.78	5

Comp. N.º	P.f. (°C)	$[M+H]^+$	$[M-H]^-$ o adduct	T_r	Método de LCMS
140	231.5°C (B)	403	461 $(M+CH_3COO)^-$	1.62	5
143	>300°C (B)	417	475 $(M+CH_3COO)^-$	2.17	5
144	133.2°C (B)	417	475 $(M+CH_3COO)^-$	2.06	5
145	57.5°C (B)	417	475 $(M+CH_3COO)^-$	2.59	5
146	166.8°C (B)	417	475 $(M+CH_3COO)^-$	2.67	5
147	85.9°C (B)	402	460 $(M+CH_3COO)^-$	2.01	5
150	>300°C (B)	403	461 $(M+CH_3COO)^-$	2.39	5
151	157.6°C (B)	398	456 $(M+CH_3COO)^-$	2.28	5
152	105.4°C (B)	403	461 $(M+CH_3COO)^-$	2.13	5
153	162°C (B)	387	445 $(M+CH_3COO)^-$	2.15	5
154	169.5°C (B)	445	503 $(M+CH_3COO)^-$	2.52	5
155	101.8°C (B)	398	456 $(M+CH_3COO)^-$	1.86	5
157	158.9°C (B)	415	473 $(M+CH_3COO)^-$	2.37	5
158	48.2°C (B)	431	489 $(M+CH_3COO)^-$	2.15	5
159	71.5°C (B)	387	445 $(M+CH_3COO)^-$	2.27	5
160	129.5°C (B)	417	475 $(M+CH_3COO)^-$	2.04	5
162	185.9°C (B)	369	427 $(M+CH_3COO)^-$	1.78	5
163	NE	419	477 $(M+CH_3COO)^-$	2.08	5
164	170.3°C (A, temp. grad.: 3°C/min)	391	389	3.75	9
165	NE	431	489 $(M+CH_3COO)^-$	2.22	5
166	99.8°C (B)	416	474 $(M+CH_3COO)^-$	2.33	5
168	108.5°C (B)	419	417	2.09	5
169	64.7°C (B)	437	495 $(M+CH_3COO)^-$	2.39	5
171	158.8°C (B)	401	459 $(M+CH_3COO)^-$	2.32	5
173	NE	413	471 $(M+CH_3COO)^-$	2.44	5
174	127.5°C (B)	403	461 $(M+CH_3COO)^-$	2.12	5
175	220.8°C (B)	457	515 $(M+CH_3COO)^-$	1.70	5
176	>300°C (B)	457	515 $(M+CH_3COO)^-$	1.78	5
179	NE	427	485 $(M+CH_3COO)^-$	1.93	5
180	76.8°C (A)	433	491 $(M+CH_3COO)^-$	2.41	5
181		423	481$(M+CH_3COO)^-$	2.08	5
182	67.8°C (B)	420	478 $(M+CH_3COO)^-$	2.11	5

Comp. N.º	P.f. (°C)	$[M+H]^+$	$[M-H]^-$ o adduct	T_r	Método de LCMS
183	125.6°C (B)	432	490 $(M+CH_3COO)^-$	2.07	5
184	NE	420	478 $(M+CH_3COO)^-$	2.73	8
185	NE	420	478 $(M+CH_3COO)^-$	2.73	8
188	161.4°C (B)	422	480 $(M+CH_3COO)^-$	2.50	5
189	142.4°C (B)	432	490 $(M+CH_3COO)^-$	2.46	5
200	122.3°C (A)	432	490 $(M+CH_3COO)^-$	2.81	1
201	119.7°C (B)	398	456 $(M+CH_3COO)^-$	2.44	5
204	292.8°C (B)	422	480 $(M+CH_3COO)^-$	2.51	5
205	179.2°C (B)	446	504 $(M+CH_3COO)^-$	2.77	5
207	147.6°C (B)	418	476 $(M+CH_3COO)^-$	2.44	5
208	141.3°C (B)	418	476 $(M+CH_3COO)^-$	2.60	5
210	125.66°C (D)	403	461 $(M+CH_3COO)^-$	2.09	5
214	NE	418	476 $(M+CH_3COO)^-$	1.67	5
216	NE	417	415	2.59	2
217	255.5°C (B)	417	415	2.61	2
219	NE	403	401	1.72	5
220	NE	513	572 $(M+CH_3COO)^-$	2.48	5
222	>300°C (B)	405	463 $(M+CH_3COO)^-$	2.10	5
225	NE	499	557 $(M+CH_3COO)^-$	1.38	7
226	NE	407	405	1.10	7
227	NE	407	405	1.10	7
229	NE	465	523 $(M+CH_3COO)^-$	2.40	5
235	93 (B)	470	528 $(M+CH_3COO)^-$	1.84	5
236	>300 (B)	419	477 $(M+CH_3COO)^-$	2.37	5
237	125.82 (D)	433	431	2.34	5
238	NE		439.0995	2.32	13
240	107.87 (D)	434	492 $(M+CH_3COO)^-$	2.73	5
241	NE	416	474 $(M+CH_3COO)^-$	2.04	5
248	NE	416	474 $(M+CH_3COO)^-$	1.35	7
249	NE		478.1874	2.47	13

NE = sin determinar

Tabla 3b. Datos analíticos – punto de fusión (P.f.) y LCMS: $[M+H]^+$ significa la masa protonada de la base libre del compuesto, R_t significa tiempo de retención (en min), método se refiere al método utilizado para LCMS.

Comp. N.º	M.p. (°C)	$[M+H]^+$	T_r	Método de LCMS
16	174.0 (A)	353	2.00	1
25	>300 (A)	355	1.87	1
28	>300 (A)	337	1.74	1
35	>300 (A)	367	1.79	1
42	250.1 (A)	377	1.71	1
48	75.2 (A)	449	2.27	1
58	281.9 (C)	403	2.51	3
63	>300 (C)	371	2.369	3
65	NE	361	2.626	3
66	281.8 (C)	361	2.68	3
67	138.0 (C)	405	1.16	4
69	NE	403	2.438	3
75	186.5 (C)	362	2.087	3
76	124.5 (C)	351	2.327	3
78	91.1 (B)	333	2.149	3
79	266.7 (C)	377	2.314	3
80	NE	344	1.902	3
81	288.4 (C)	363	2.241	3
82	144.2 (B)	355	2.178	3
83	94.5 (A) (10°C/min)	363	2.178	3
84	101.2 (A) (10°C/min)	385	2.263	3
85	133.0 (A) (10°C/min)	367	2.278	3
86	137.9°C (A)	319.2	2	3
87	NE	403	0.99	1
89	136.75 (D)	369	2.17	5
90	93.7 (A, temp. grad.: 3°C/min)	434	2.33	5
91	86 (A, temp. grad.: 3°C/min)	434	2.34	5
96	262.88 (D)	462	2.85	6
98	NE	419	2.15	5
112	154.9 (A, temp. grad.: 3°C/min)	405	2.16	5
117	NE	405	2.26	5
139	182.3 (B)	397	1.97	5

Comp. N.º	M.p. (°C)	$[M+H]^+$	T_r	Método de LCMS
141	93.5 (B)	375	2.51	5
142	>300 (B)	403	2.45	5
148	149.7 (A1, 10°C/min)	363.2	1.79	3
149	197.7 (C)	363	0.36	3
156	123.7 (B)	359	2.06	5
161	82.7 (B)	383	1.92	5
167	96.7 (B)	387	2.10	5
170	276.2 (B)	403	1.70	5
172	124.7 (B)	367	2.02	5
177	174.13 (D)	469	2.72	5
178	NE	368	1.81	5
186	>300 (A)	388	2.28	1
187	131.4 (B)	354	2.02	1
190	117.6 (B)	374	2.02	5
191	60.7 (A, temp. grad.: 3°C/min)	382	1.97	5
192	155.9 (B)	402	2.43	5
193	58 (B)	402	2.31	5
194	>300 (B)	402	2.26	5
195	75.9 (B)	398	2.08	5
196	136.9 (B)	368	2.18	5
197	146.6 (A, temp. grad.: 3°C/min)	392	2.37	5
198	112.8 (B)	368	2.09	5
199	112.8 (A)	432	2.37	1
202	255.8 (B)	388	2.35	5
203	131.8 (B)	388	2.31	5
206	NE	384	2.21	5
209	138.26 (D)	459	2.91	6
211	NE	374	1.99	1
212	NE	514	1.44	11
213	NE	480	1.32	7
215	NE	407	1.33	7
218	167.3 (A, temp. grad.: 3°C/min)	407	2.50	5

Comp. N.º	M.p. (°C)	$[M+H]^+$	T_r	Método de LCMS
221	NE	513	2.40	5
223	NE	451	2.97	2
224	NE	407	2.80	2
228	NE	425	1.40	7
230	NE	445	1.25	12
231	NE	432	1.12	7
232	NE	432	1.11	7
233	NE	418	0.96	7
234	NE	437	2.88	13
239	NE	417	0.99	7
242	NE	432	2.44	5
243	72.44 (D)	420. 1455	2.38	13
244	188.41 (D)	373.0626 (+0.3mDa)	1.11	12
245	NE	446.1820	2.0	13
246	NE	448.1765 (+0.5mDa)	2.43	13
247	155.12 (D)	391.1184 (+0.2mDa)	2.33	13
250	158.03 (D)	447.1756 (0.0mDa)	2.78	13
251	151.45 (D)	416.1698 (-0.0mDa)	2.29	13#
252	NE	437.0994 (+0.2mDa)	1.94	13
253	NE	430.1857 (+0.3mDa)	2.63	13
254	NE	464.1469 (+0.4mDa)	2.88	13
255	136.39 (D)	450.1310 (+0.2mDa)	2.52	13
256	153.60 (D)	430.1855 (+0.1mDa)	2.48	13
257	NE	416.1046 (+0.1mDa)	2.38	13
258	121.41 (D)	444.2012 (+0.1mDa)	2.7	13
259	115.50 (D)	430.1856 (+0.2mDa)	2.49	13
260	141.74 (D)	442.1852 (-0.2mDa)	2.56	13
261	NE	430.1202 (+0.1mDa)	2.54	13
262	116.12.	464.1463 (-0.2mDa)	2.71	13
263	NE	430.1199 (-0.2mDa)	2.55	13
264	NE	464.1465 (+0.0mDa)	2.72	13

Comp. N.º	M.p. (°C)	$[M+H]^+$	T_r	Método de LCMS
265	NE	439.0951 (+0.2mDa)	2.50	13
266	173.08	430.1853 (-0.1mDa)	2.51	13
267	131.30	444.2012 (+0.1mDa)	2.69	13

NE = sin determinar

SFC-MS

Procedimiento General

La medición de SFC se realizó usando un sistema analítico a partir de un instrumento marca Berger que comprende un módulo de control de fluido de bomba dual FCM-1200 para administrar dióxido de carbono (CO2) y un modificador, un muestreador de líquido automático CTC Analytics, un módulo de control térmico TCM-20000 para calentar a columna de temperatura ambiente a 80°C. Se utilizó un detector de arreglo de fotodiodos Agilent 1100 UV equipado con una celda de flujo de alta presión que soporta hasta 400 barras. El flujo procedente de la columna se desvió a un espectrómetro MS. El detector de MS se configuró con una fuente de ionización de presión atmosférica. Los siguientes parámetros de ionización para el espectrofotómetro de masa Waters ZQ son: corona: 9 µa, temp. de la fuente: 140°C, cono: 30 V, temp. de la sonda: 450°C, extractor: 3 V, 400L/h del gas de desolvatación, 70 L/h del gas del cono. Se empleó nitrógeno como gas nebulizador. La adquisición de datos se realizó con un procesador de datos Micromass MassLynx-Openlynx de Waters.

Tabla 4 Métodos de SFC-MS analíticos (Flujo expresado en mL/min; temperatura de la columna (T) en °C; Presión en Mpa).

Método	Columna	Fase móvil	Flujo	T	Presión
1	Chiralcel OD-H 250x4.6mm, 5µm Daicel	CO_2/EtOH (0.3% $IPrNH_2$) 70/30	3	35	100
2	Chiralpak IC 250x4.6mm 5µm Daicel	CO_2/EtOH (0.3% $IPrNH_2$) 70/30	3	35	100
3	Chiralpak IC 250x4.6mm 5µm Daicel	CO_2/EtOH (0.3% $IPrNH_2$) 60/40	3	35	100
4	Chiralpak IC 250x4.6mm, 5µm Daicel	CO_2/MeOH (0.3% $IPrNH_2$)/iPrOH (0.3% $IPrNH_2$) 80/10/10	3	35	100
5	Chiralpak AD-H 150x4.6mm, 5µm Daicel	CO_2/MeOH (0.3% $IPrNH_2$)/iPrOH (0.3% $IPrNH_2$) 60/20/20	3	35	100

Tabla 5. Datos de SFC analíticos – R_t significa tiempo de retención (en minutos), $[M+H]^+$ significa la masa protonada del compuesto, método se refiere al método utilizado para análisis de SFC/MS de compuestos enantioméricamente puros. La medición se comparó con respecto a la mezcla.

Comp. N.º	T_r	$[M+H]^+$	% de área UV	Orden de elución de isómeros	Método
130	2.65	401	100	A	1
129	3.84	401	100	B	1
120	3.28	417	100	A	2
121	4.40	417	100	B	2
119	4.86	417	100	A	3
118	6.86	417	100	B	3
116	3.74	405	100	A	4
115	5.24	405	100	B	4
184	3.62	420	100	A	5
185	5.22	420	100	B	5

Rotaciones ópticas

Las rotaciones ópticas se midieron en un polarímetro 341 de Perkin-Elmer con una lámpara de sodio y se presentan como se indica a continuación: [α]º (λ, c g/100ml, disolvente, TºC).

$[\alpha]_{\lambda}^{T} = (100\alpha) / (l \times c)$: donde *l* es la longitud de la vía en dm y *c* es la concentración en g/100 ml para una muestra a una temperatura T (°C) y una longitud de onda λ (en nm). Si la longitud de onda de la luz utilizada es 589 nm (la línea D de sodio), podría utilizarse el símbolo D. El signo de rotación (+ o -) debería proporcionarse siempre. Cuando se utiliza esta ecuación, la concentración y el disolvente siempre se proporcionan entre paréntesis después de la rotación. La rotación se indica usando grados y no se proporcionan unidades de concentración (se asume que es en g/100 ml).

Tabla 6 Datos de rotación óptica

Comp. N.º	α_D (º)	Longitud de onda (nm)	Concentración % p/v	Disolvente	Temp. (ºC)
1	+21.2	589	0.59	DMF	20
3	+26.4	589	1.26	DMF	20
4	+16.8	589	0.48	DMF	20
7	+16.9	589	0.56	DMF	20
8	+21.5	589	0.54	DMF	20
9	+19.8	589	0.40	DMF	20
10	+21.6	589	0.82	DMF	20
12	+18.8	589	0.56	DMF	20
13	+22.4	589	0.52	DMF	20
14	+19.9	589	0.54	DMF	20
16	+25.8	589	0.49	DMF	20
18	+19.1	589	0.54	DMF	20

Comp. N.º	α_D (º)	Longitud de onda (nm)	Concentración % p/v	Disolvente	Temp. (ºC)
19	+22.5	589	0.49	DMF	20
21	+18.6	589	0.53	DMF	20
23	+23.5	589	0.63	DMF	20
24	+18.6	589	0.54	DMF	20
26	-22.5	589	0.59	DMF	20
27	+16.6	589	0.61	DMF	20
28	+20.7	589	0.68	DMF	20
29	+18.6	589	0.52	DMF	20
30	+14.9	589	0.54	DMF	20
31	-22.9	589	0.52	DMF	20
34	+18.1	589	0.64	DMF	20
36	+19.6	589	0.48	DMF	20
37	+17.7	589	0.49	DMF	20
42	+18.2	589	0.59	DMF	20
43	+25.1	589	0.54	DMF	20
44	+22.9	589	0.48	DMF	20
45	+20.5	589	0.68	DMF	20
46	+22.3	589	0.49	DMF	20
47	+26.0	589	0.50	DMF	20
48	+17.0	589	0.54	DMF	20
49	+21.1	589	0.50	DMF	20
50	+27.4	589	0.50	DMF	20
51	+19.9	589	0.52	DMF	20
53	+23.7	589	0.40	DMF	20
54	+26.7	589	0.50	DMF	20
55	+24.8	589	0.65	DMF	20
56	+16.1	589	0.50	DMF	20
57	+24.1	589	0.58	DMF	20
59	+27.9	589	0.42	DMF	20
60	+20.7	589	0.57	DMF	20
61	+23.1	589	0.52	DMF	20
62	+23.0	589	0.55	DMF	20

Comp. N.º	α_D (º)	Longitud de onda (nm)	Concentración % p/v	Disolvente	Temp. (ºC)
64	+20.4	589	0.58	DMF	20
68	+24.1	589	0.59	DMF	20
71	+24.9	589	0.50	DMF	20
72	+22.7	589	0.48	DMF	20
73	+22.9	589	0.58	DMF	20
77	+16.4	589	0.48	DMF	20
88	+20.3	589	1.0	DMF	20
90	-2.1	589	0.53	DMF	20
91	+3.0	589	0.51	DMF	20
92	+24.7	589	0.50	DMF	20
94	+22.3	589	0.60	DMF	20
95	+26.1	589	1.00	DMF	20
96	+45.1	589	0.60	DMF	25
97	+32.6	589	1.50	DMF	20
98	+22.5	589	0.45	DMF	20
99	+18.7	589	1.45	DMF	20
100	+26.4	589	0.49	DMF	20
101	+20.3	589	0.50	DMF	20
102	+21.2	589	0.51	DMF	20
103	+27.1	589	0.88	DMF	20
104	+25.2	589	0.50	DMF	20
105	+21.2	589	0.55	DMF	20
107	+18.8	589	0.55	DMF	20
108	+19.4	589	0.55	DMF	20
109	+26.1	589	0.51	DMF	20
110	+22.6	589	0.52	DMF	20
112	+20.7	589	0.49	DMF	20
113	+15.6	589	0.53	DMF	20
114	+20.0	589	0.49	DMF	20
115	+3.9	589	0.52	DMF	20
116	-2.5	589	0.56	DMF	20
117	+26.4	589	0.48	DMF	20
118	-33.8	589	0.61	DMF	20

Comp. N.º	α_D (º)	Longitud de onda (nm)	Concentración % p/v	Disolvente	Temp. (ºC)
119	+38.8	589	0.58	DMF	20
120	+44.2	589	0.63	DMF	20
121	-45.9	589	0.61	DMF	20
123	+18.8	589	0.62	DMF	20
124	+23.2	589	0.53	DMF	20
125	+23.6	589	0.52	DMF	20
126	+17.5	589	0.58	DMF	20
127	+25.7	589	0.58	DMF	20
129	+12.2	589	0.54	DMF	20
130	-12.6	589	0.52	DMF	20
131	+21.5	589	0.51	DMF	20
132	+21.1	589	0.6	DMF	20
133	+18.7	589	0.71	DMF	20
135	+19.5	589	0.55	DMF	25
136	+15.9	589	0.53	DMF	20
137	+17.6	589	0.50	DMF	20
138	+11.9	589	0.51	DMF	20
139	+21.6	589	0.57	DMF	20
140	+20.3	589	0.57	DMF	20
141	+17.2	589	0.45	DMF	20
142	+25.0	589	0.49	DMF	20
145	+18.6	589	0.54	DMF	20
146	+21.5	589	0.61	DMF	20
147	+21.1	589	0.51	DMF	20
150	+20.3	589	0.49	DMF	20
151	+19.8	589	0.59	DMF	20
152	+15.6	589	0.50	DMF	20
153	-30.9	589	0.58	DMF	20
154	+20.7	589	0.51	DMF	20
155	+19.9	589	0.51	DMF	20
156	+14.5	589	0.48	DMF	20
157	+22.6	589	0.52	DMF	20
158	+27.9	589	0.60	DMF	20

Comp. N.º	α_D (º)	Longitud de onda (nm)	Concentración % p/v	Disolvente	Temp. (ºC)
159	+14.0	589	0.51	DMF	20
160	+16.1	589	0.62	DMF	20
161	-16.8	589	0.46	DMF	20
162	-33.9	589	0.54	DMF	20
163	+20.4	589	0.50	DMF	20
164	+27.2	589	0.50	DMF	20
166	+21.8	589	0.50	DMF	20
167	+12.4	589	0.41	DMF	20
168	+22.2	589	0.61	DMF	20
169	+21.7	589	0.77	DMF	20
171	-0.7	589	0.74	DMF	20
172	+16.7	589	0.64	DMF	20
174	+25.8	589	0.52	DMF	20
175	+15.4	589	0.51	DMF	20
176	+13.3	589	0.50	DMF	20
177	+19.2	589	0.49	DMF	20
178	+11.5	589	0.49	DMF	20
179	+13.0	589	0.49	DMF	20
180	+15.5	589	0.45	DMF	20
182	+18.3	589	0.40	DMF	20
183	+19.7	589	0.40	DMF	20
184	+0.5	589	0.47	DMF	20
185	-4.9	589	0.51	DMF	20
186	+11.1	589	0.46	DMF	20
187	+30.5	589	0.49	DMF	20
188	-16.8	589	0.59	DMF	20
189	+42.8	589	0.53	DMF	20
190	+29.4	589	0.54	DMF	20
191	+28.3	589	0.53	DMF	20
195	-55.0	589	0.53	DMF	20
196	+26.8	589	0.62	DMF	20
197	+33.7	589	0.54	DMF	20
198	+35.2	589	0.52	DMF	20

Comp. N.º	α_D (º)	Longitud de onda (nm)	Concentración % p/v	Disolvente	Temp. (ºC)
199	-16.0	589	0.48	DMF	20
200	+0.8	589	0.46	DMF	20
201	-5.3	589	1.00	DMF	20
202	+24.2	589	0.54	DMF	20
203	+39.4	589	0.52	DMF	20
204	+46.3	589	0.84	DMF	20
205	+3.2	589	0.50	DMF	20
206	-2.2	589	0.49	DMF	20
207	+33.1	589	0.58	DMF	20
208	+1.3	589	0.54	DMF	25
209	+5.9	589	1.40	DMF	20
210	+28.5	589	0.51	DMF	20
218	+17.6	589	0.49	DMF	25
235	+18.6	589	0.60	DMF	25
237	+10.5	589	0.50	DMF	20
240	+2.2	589	0.55	DMF	20
241	+20.3	589	0.50	DMF	20
242	+21.5	589	0.50	DMF	20
243	+19.0	589	0.51	DMF	20
250	+2.3	589	0.48	DMF	20
253	+16.2	589	0.69	DMF	20
255	+25.0	589	0.54	DMF	20
257	+16.4	589	0.40	DMF	20
258	+23.7	589	0.80	DMF	20
259	+21.3	589	0.57	DMF	20
260	+19.4	589	0.49	DMF	20
261	+21.4	589	0.54	DMF	20
262	25.9	589	0.51	DMF	20
263	19.2	589	0.52	DMF	20
264	23.3	589	0.49	DMF	20
266	20.3	589	0.53	DMF	20
267	20.3	589	0.51	DMF	20

RMN

Co. No. 237: ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.72 (d, *J*=6.6 Hz, 3 H) 2.96 (d, *J*=5.2 Hz, 3 H) 4.05 (s, 3 H) 4.42 (dd, *J*=13.7, 7.1 Hz, 1 H) 4.53 - 4.59 (m, 1 H) 4.64 (dd, *J*=13.6, 4.0 Hz, 1 H) 4.70 - 4.78 (m, 1 H) 6.76 (s, 1 H) 6.84 (d, *J*=5.2 Hz, 1 H) 7.78 (d, *J*=8.7 Hz, 1 H) 7.77 (s, 1 H) 7.88 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H) 8.13 (d, *J*=5.2 Hz, 1 H)

Ejemplos farmacológicos

Los compuestos proporcionados en la presente invención son moduladores alostéricos negativos de mGluR2. Estos compuestos parecen inhibir las respuestas de glutamato mediante unión a un sitio alostérico que no es el sitio de unión de glutamato. La respuesta de mGluR2 a una concentración de glutamato se reduce cuando los compuestos de Fórmula (I) están presentes. Se espera que los compuestos de Fórmula (I) tengan su efecto básicamente en mGluR2 en virtud de su capacidad de reducir la función del receptor. Los efectos de los moduladores alostéricos negativos evaluados en mGluR2 mediante el uso del método de ensayo de unión a [^{35}S]GTPγS que se describe más adelante y que es adecuado para la identificación de dichos compuestos, y más particularmente los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I), se muestran en la Tabla 7.

1) Ensayo de unión a [^{35}S]GTPγS

El ensayo de unión a [^{35}S]GTPγS es un ensayo basado en membrana funcional utilizado para estudiar la función del receptor acoplado a la proteína G (GPCR) por medio del cual se mide la incorporación de una forma no hidrolizable de GTP, [^{35}S]GTPγS (guanosina 5'-trifosfato, etiquetada con emisiones gama ^{35}S). La subunidad α de la proteína G cataliza el intercambio de guanosina 5'-disfosfato (GDP) mediante guanosina trifosfato (GTP) y tras la activación del GPCR mediante un agonista, [^{35}S]GTPγS, se incorpora y no puede escindirse para continuar el ciclo de intercambio (Harper (1998) Current Protocols in Pharmacology 2.6.1-10, John Wiley & Sons, Inc.). La cantidad de incorporación de [^{35}S]GTPγS radiactiva es una medida directa de la actividad de la proteína G y, por lo tanto, puede determinarse la actividad del antagonista. Se muestra que los receptores mGlu2 se acoplan preferiblemente a la proteína Gαi, un acoplamiento preferencial para este método, y, por lo tanto, se utiliza ampliamente para estudiar la activación de los receptores mGlu2 tanto en líneas celulares recombinantes como en tejidos. Aquí describimos el uso del ensayo de unión a [^{35}S]GTPγS mediante el uso de membranas de células transfectadas con el receptor mGlu2 humano y adaptadas a partir de Schaffhauser *et al.* (Molecular Pharmacology, **2003**, 4:798-810) para la detección de las propiedades de modulación alostérica negativa (NAM) de los compuestos de la presente invención.

Preparación de las membranas

Se cultivaron células CHO hasta preconfluencia y se estimularon con 5 mM de butirato durante 24 h. Las células se recolectaron raspando en PBS y se centrifugó la suspensión celular (10 min a 4000 RPM en una centrifugadora de mesa). El sobrenadante se desechó y se resuspendió el gránulo suavemente en 50 mM de Tris-HCl, pH 7.4 mezclando con un homogenizador Ultra Turrax. La suspensión se centrifugó a 12,400 RPM (Sorvall F14S-6x250Y) durante 10 minutos y se desechó el sobrenadante. El granulo se homogenizó en 5 mM de Tris-HCl, pH 7.4 usando un homogenizador Ultra Turrax y se volvió a centrifugar (13,000 RPM, 20 min, 4°C). El gránulo final se resuspendió en 50 mM de Tris-HCl, pH 7.4 y se almacenó a –80°C en alícuotas apropiadas antes de su uso. La concentración de proteínas se determinó mediante el método Bradford (Bio-Rad, EE.UU.) con albúmina de suero bovino como estándar.

Ensayo de unión a [^{35}S]GTPγS

La medición de la actividad moduladora alostérica negativa de mGluR2 de los compuestos de prueba se realizó de la siguiente forma. Los compuestos de prueba y glutamato se diluyeron en una solución amortiguadora de ensayo que contenía 10 mM de ácido de HEPES, 10 mM de sal de HEPES, pH 7.4, 100 mM de NaCl, 3 mM de $MgCl_2$ y 10 μM de GDP. Las membranas que contenían el receptor mGlu2 humano se descongelaron sobre hielo y se diluyeron en solución amortiguadora de ensayo complementada con 18 μg/ml de saponina. Las membranas fueron preincubadas con el compuesto junto con una concentración (~CE_{80}) predefinida de glutamato (60 μM) durante 30 min a 30 °C. Después de la adición de [^{35}S]GTPγS (c.f. 0.1 nM), las mezclas de ensayo se agitaron brevemente y se incubaron adicionalmente para permitir la incorporación de [^{35}S]GTPγS tras la activación (30 minutos, 30°C). Las mezclas de ensayo finales contenían 7 μg de proteína de membrana en 10 mM de ácido de HEPES, 10 mM de sal de HEPES, pH 7.4, 100 mM de NaCl, 3 mM de $MgCl_2$, 10 μM de GDP y 10 μg/ml de saponina. El volumen de la reacción total fue de 200 μl. Las reacciones se terminaron mediante filtración rápida a través de placas Unifilter-96 GF/B (Perkin Elmer, Massachusetts, EE.UU.) utilizando una cosechadora universal de 96 pocillos Filtermate. Los filtros se lavaron 6 veces con agua helada, 10 mM de NaH_2PO_4/10 mM de Na_2HPO_4, pH 7.4. Luego los filtros se secaron al aire y se agregaron a cada pocillo 30 µl de cóctel de centelleo líquido (Microscint-O). La radiactividad unida a la membrana se contó en un contador Topcount.

Análisis de los datos

Las curvas de concentración-respuesta de compuestos representativos de la presente invención se generaron usando la interfaz del software Lexis (desarrollado en J&J). Los datos se calcularon como % de respuesta de

glutamato testigo, definida como la respuesta que se genera tras la adición de una concentración equivalente a CE_{80}-de glutamato. Las curvas de concentración-respuesta sigmoideas que representan gráficamente estos porcentajes con respecto a la concentración logarítmica del compuesto de prueba se analizaron usando un análisis de regresión no lineal. La concentración que produce la inhibición máxima media se calculó como la CI_{50}.

Los valores de pCI_{50} se calcularon como el $-logCI_{50}$, cuando la CI_{50} se expresa en M. $E_{máx}$ se define como el efecto máximo (es decir, % de inhibición máxima con respecto a la respuesta de glutamato testigo).

Tabla 7 Datos farmacológicos para compuestos de acuerdo con la invención.

Comp. N.º	GTPγS - hmGluR2 anGT pCI_{50}	GTPγS - hmGluR2 anGT Emax
1	8.05	106
2	7.65	104
3	8.75	106
4	8.48	104
5	8.29	105
6	8.3	106
6a	8.32	112
7	8.12	102
8	8.23	105
9	7.98	103
10	7.93	104
11	7.72	103
12	7.71	104
13	7.53	103
14	7.62	104
15	7.58	103
16	7.29	102
17	7.32	104
18	7.28	102
19	7.16	105
20	7.06	104
21	7.21	107
22	7.16	104
23	6.96	104
24	6.92	104
25	6.84	103

Comp. N.º	GTPγS - hmGluR2 anGT pCI_{50}	GTPγS - hmGluR2 anGT Emax
26	6.76	105
27	6.86	104
28	6.62	105
29	6.64	102
30	6.59	104
31	6.36	107
32	6.25	101
33	6.24	99
34	6.25	100
35	6.22	100
36	6.08	100
37	6.01	99
38	6.02	103
39	5.79	100
40	5.83	105
41	5.45	95
42	5.51	102
43	8.54	107
44	8.21	105
45	8	104
46	8.2	105
47	8.19	105
48	8.11	100
49	8.06	103
50	8.02	103
51	7.96	104

Comp. N.º	GTPγS - hmGluR2 anGT pCI_{50}	GTPγS - hmGluR2 anGT Emax
52	7.98	107
53	8.01	102
54	7.98	105
55	7.79	104
56	7.79	102
57	7.89	104
58	7.66	107
59	7.45	98
60	7.5	101
61	7.55	106
62	7.48	105
63	7.47	105
64	7.58	103
65	7.35	106
66	7.39	107
67	7.2	104
68	7.15	100
69	7.27	103
70	7.1	106
71	7.01	103
72	6.97	103
73	6.89	102
74	6.67	100
75	6.56	100
76	6.55	100
77	6.41	101
78	6.32	103
79	6.29	104
80	6.29	107
81	6.27	103
82	6.2	101

Comp. N.º	GTPγS - hmGluR2 anGT pCI_{50}	GTPγS - hmGluR2 anGT Emax
83	6.1	104
84	6.09	104
85	6.02	101
86	6	102
87	NE	
88	7.39	102
89	7.38	104
90	8.51	103
91	7.25	103
92	8.53	107
93	7.74	105
94	7.26	108
95	8.75	110
96	8.91	108
97	8.78	104
98	8.19	111
99	7.84	108
100	8.16	109
101	6.39	109
102	8.08	107
103	8.55	107
104	8.43	108
105	7.56	108
106	6.22	109
107	7.75	114
108	6.91	108
109	7.73	107
110	8.29	108
111	6.53	108
112	7.45	103
113	7.04	103

Comp. N.º	GTPγS - hmGluR2 anGT pCI_{50}	GTPγS - hmGluR2 anGT Emax
114	8.15	104
115	8.15	108
116	6.25	105
117	8.12	109
118	7.71	105
119	5.6	100
120	7.19	106
121	4.79	75
122	8.43	108
123	8.18	107
124	8.52	108
125	6.75	105
126	8.24	108
127	7.56	103
128	6.23	104
129	6.16	100
130	7.77	102
131	7.61	105
132	7.62	103
133	8.08	104
134	8.49	104
135	6.19	103
136	7.36	102
137	7.74	107
138	7.17	105
139	7.44	106
140	6.29	104
141	7.21	102
142	8.18	105
143	7.61	104
144	7.02	103

Comp. N.º	GTPγS - hmGluR2 anGT pCI_{50}	GTPγS - hmGluR2 anGT Emax
145	7.73	105
146	7.78	105
147	8.24	106
148	5.25	100
149	<4.3	49
150	6.33	103
151	5.92	103
152	8	105
153	7.84	103
154	7.7	104
155	7.09	103
156	7.25	106
157	8.06	104
158	7.6	106
159	7.87	104
160	6.97	106
161	4.81	76
162	6.89	102
163	7.96	103
164	8.26	107
165	7.71	102
166	8.6	102
167	6.12	105
168	7.6	106
169	8.22	105
170	7.14	107
171	4.77	94
172	5.98	105
173	8.36	106
174	8	105
175	5.87	102

Comp. N.º	GTPγS - hmGluR2 anGT pCI_{50}	GTPγS - hmGluR2 anGT Emax
176	5.2	85
177	8.03	105
178	7.62	107
179	7.44	103
180	7.88	106
181	6.38	103
182	8.08	106
183	7.64	103
184	6.56	105
185	8.22	104
186	7.42	102
187	6.49	108
188	8.39	108
189	7.39	102
190	6.68	105
191	5.97	109
192	8.13	106
193	7.72	103
194	6.86	107
195	5.39	92
196	7.3	107
197	6.82	104
198	7.04	104
199	4.59	67
200	8.23	105
201	8.08	105
202	7.99	103
203	8.17	105
204	8.31	107
205	7.99	102
206	7.75	111

Comp. N.º	GTPγS - hmGluR2 anGT pCI_{50}	GTPγS - hmGluR2 anGT Emax
207	8.42	109
208	7.65	107
209	8.19	104
210	7.63	105
211	5.43	92
212	NE	
213	NE	
214	NE	
215	NE	
216	NE	
217	5.35	97
218	NE	
219	NE	
220	NE	
221	NE	
222	NE	
223	NE	
224	NE	
225	NE	
226	NE	
227	NE	
228	NE	
229	NE	
230	NE	
231	NE	
232	NE	
233	NE	
234	NE	
235	5.9	102
236	8.14	105
237	8.5	111

Comp. N.º	GTPγS - hmGluR2 anGT pCI_{50}	GTPγS - hmGluR2 anGT Emax
238	5.67	103
239	NE	
240	8.17	109
241	7.74	109
242	7.89	110
243	7.65	116
244	5.06	80
245	NE	
246	8.38	116
247	7.52	109
248	NE	
249	8.08	109
250	8.4	120
251	8.2	116
252	NE	
253	8.21	111

Comp. N.º	GTPγS - hmGluR2 anGT pCI_{50}	GTPγS - hmGluR2 anGT Emax
254	8.77	109
255	8.82	107
256	8.44	108
257	8.44	108
258	8.22	108
259	7.75	105
260	8.45	105
261	7.96	107
262	8.21	109
263	8.33	109
264	8.57	108
265	8.26	111
266	7.28	106
267	7.65	107

NE= sin determinar

2) Reversión del efecto del mGluR2 PAM JNJ-42153605 en la hiperlocomoción inducida por escopolamina

Aparato

La actividad motora se midió en arenas de actividad motora con base en un microprocesador (cilindros de PVC grises cerrados con una altura de 39 cm y un diámetro de 31 cm). Cada arena se colocó en una caja iluminada LED infrarroja (LED de 8 x 8) (caja cuadrada de PVC blanco; 40 x 40 cm^2; altura de 12.5 cm. Una cámara de tubo sensible infrarroja y una fuente de luz blanca se montaron en el techo sobre la cámara de observación para seguir al animal. La distancia total recorrida (cm) se registró y analizó usando el Sistema de Seguimiento por Video Noldus Ethovision XT (Versión 7.0.418; Noldus, Wageningen, Países Bajos). La intensidad de la luz dentro de las jaulas de actividad (medida en el centro a nivel del piso) estuvo en el rango de entre 4 y 8 LUX.

Procedimiento General

Las ratas fueron pretratadas con un compuesto de prueba o vehículo a los 60 min antes del comienzo de los registros de actividad y se colocaron en jaulas individuales. Las ratas fueron desafiadas con JNJ-42153605 (3-(ciclopropilmetil)-7-(4-fenilpiperidina-1-il)-8-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina; WO2010/130424; Cid *et al. J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 8770-8789) (20 mg/kg, i.v.) 30 min antes del comienzo de los registros de actividad combinada con escopolamina (0.16 mg/kg, i.v.) justo antes del comienzo de las mediciones de actividad. Inmediatamente después de la inyección de escopolamina, las ratas se colocaron en los monitores de actividad y se midió la distancia total recorrida en los primeros 30 min.

Ratas testigo pretratadas con disolvente.

Las distribuciones de frecuencia obtenidas en series históricas de ratas testigo pretratadas con disolvente se proporcionan en la figura 1 y en la Tabla 8 a continuación. Los animales que recibieron la combinación de JNJ-42153605 y escopolamina (n = 433) casi siempre recorrieron una distancia de menos de 1500 cm (< 1500 cm) (solo

2.5% de las ratas testigo recorrieron una distancia de más de 1500 cm (> 1500 cm)). Por otro lado, los animales desafiados con escopolamina sola (n = 215) siempre recorrieron una distancia total de más de 1500 cm (> 1500 cm) y casi siempre (en 95.8% de las ratas) una distancia de más de 4400 cm (> 4400 cm). Las ratas que no recibieron ningún desafío recorrieron casi siempre una distancia de más de 1500 cm (> 1500 cm) (en 93.3% de las ratas) y menos de 4400 cm (< 4400 cm) (en 98.9% de las ratas). Para la reversión del efecto inhibitorio de JNJ-42153605 en la hiperlocomoción inducida por escopolamina, se adoptaron dos criterios de todo o nada: (1) inversión: distancia total > 1500 cm; (2) normalización: distancia total > 4400 cm.

Los resultados en la reversión del efecto de JNJ-42153605 se muestran en la tabla 9 a continuación.

Tabla 8 Distribuciones de frecuencia obtenidas en series históricas de ratas testigo pretratadas con disolvente. $N_{evaluados}$ significa número de animales evaluados.

	Mediana (cm)	**> 1500 cm (%)**	**> 4400 cm (%)**	**$N_{evaluados}$**
Combinación	480	2.5	0.0	433
Sin desafío	2618	93.3	1.1	638
Escopolamina	7246	100	95.8	215

Tabla 9 Reversión del efecto de JNJ 42153605 en la hiperlocomoción inducida por escopolamina. DE_{50} significa dosis efectiva; PO significa vía oral; SC significa vía subcutánea.

Comp. N.º	**Vía**	**DE_{50}**
26	SC	> 10
1	PO	0.45
	SC	3.54
8	PO	5
	SC	≥ 10
16	SC	≥ 10
15	PO	1.26
12	PO	1.25
2	PO	1.26
186	PO	3.15
6	PO	0.80
200	PO	3.15
4	PO	1.26
5	PO	≥ 2.5
14	PO	5
19	PO	≥ 10

Comp. N.º	**Vía**	**DE_{50}**
3	PO	1.99
10	PO	0.79
9	PO	≥ 2.5
13	PO	7.94
18	PO	≥ 10
45	PO	1.26
46	PO	≥ 2.5
43	PO	1.26
47	PO	1.99
44	PO	≥ 2.5
152	PO	1.99
166	PO	0.50
201	PO	> 2.5
147	PO	0.50
142	PO	1.99

Comp. N.º	Vía	DE_{50}
236	PO	> 2.5
127	PO	1.99
104	PO	≥ 2.5
103	PO	0.96
102	PO	≥ 2.5
100	PO	> 10
99	PO	≥ 2.5
95	PO	> 2.5
180	PO	≥ 2.5
182	PO	2
237	PO	1.99
242	PO	>2.5
251	PO	>0.63
255	PO	0.79
256	PO	≥2.5
257	PO	≥2.5

3) Prueba de laberinto en V

La prueba de laberinto en V es una tarea de memoria de funcionamiento visual-espacial a corto plazo de dos ensayos en base a una exploración espontánea de un brazo nuevo y uno familiar en un laberinto de 2 brazos (Embrechts et al. (2013) "Longitudinal characterization of the TauPS2APP mouse model of Alzheimer's disease in a two trial discrimination task of visuo-spatial recognition memory", 45[a] Reunión de la Sociedad Europea del Cerebro y el Comportamiento, 6-9 de septiembre de 2013, Munich, Resumen P202). La realización en esta tarea puede alterarse por una dosis baja de PCP, de forma tal que los animales no discriminen más entre el brazo nuevo y el familiar.

Método

Ratas macho Long Evans (Janvier, Francia, peso corporal 280 a 295 g) se alojaron en grupos en jaulas ventiladas individualmente enriquecidas y se habituaron a las condiciones ambientales durante 5 días. Después de la aclimatación, los animales se alojaron individualmente durante 4 días hasta las pruebas. Durante este período, los animales se manipularon durante 2 min por día y recibieron una dosificación de control una vez por día durante 3 días antes de la prueba. El laberinto en V consistía en dos brazos (LxAnxAl: 70×10×30 cm) en un ángulo de 90° entre sí para formar un laberinto en forma de V conectado por puertas en guillotina a una zona central. Las paredes de cada brazo fueron de un contexto diferente, mostrando rayas horizontales negras y blancas en un brazo con respecto a las paredes uniformes negras en el otro. Se proporcionó una iluminación infrarroja de fondo mediante el fondo del laberinto y se utilizó una cámara de video de visión superior sobre la plataforma para grabar en video los experimentos. La exploración del animal de cada brazo se cuantificó automáticamente usando Ethovision XT 7.0 (Noldus, Países Bajos). Los animales fueron tratados con Co. No. 1 o su vehículo (20% HP-β-CD + 1 eq. HCl) administrados por vía oral 4 h antes del comienzo de la prueba. Se administró PCP (0.75 mg/kg s.c.) o su vehículo (0.9% de solución de NaCl) 30 min antes de la prueba. La prueba consistió en 2 sesiones de 5 min cada una: en la primera sesión (exploración) el animal se colocó en la zona central y se le proporcionó acceso a uno de los brazos (=familiar). Después de 5 min, el animal se retiró del laberinto, también se abrió la puerta del otro brazo (nuevo), y el animal se volvió a colocar en la zona central para una segunda sesión (elección). Se registró durante 5 min el tiempo que pasó en el brazo familiar y el brazo nuevo respectivamente durante la sesión de elección.

Resultados

El Co. No. 1 se evaluó en ratas en una serie de estudios de respuesta a la dosis que evalúan dosis de 0.16 a 10 mg/kg. Mientras que los animales testigo (tratados con vehículo del compuesto de prueba y el vehículo de PCP) mostraron una notoria preferencia por la exploración del brazo nuevo con respecto al brazo familiar en la segunda sesión, las ratas tratadas con PCP ya no discriminaron entre los dos brazos en cada uno de estos estudios. Las ratas desafiadas con PCP que fueron pretratadas con Co. No. 1 en dosis de 0.32 mg/kg en adelante mostraron nuevamente una clara preferencia por el nuevo brazo (Figura 2). Este efecto de reversión contra PCP se observó hasta la dosis más alta evaluada (10 mg/kg).

4) Prueba de interacción con reserpina en ratas

Se observó que algunos compuestos ejemplificados indujeron la midriasis en ratas.

Se investigó hasta qué punto la acción midriática de los compuestos de prueba fue suficiente como para contrarrestar la miosis inducida por el agente de reserpina de agotamiento de monoaminas (10 mg/kg; SC) en ratas Wiga. Los compuestos de prueba indujeron la midriasis antes del desafío con reserpina (tiempo = 1 h a menos que se indique lo contrario; Tabla 10).

Por ejemplo, el Co. No. 1 indujo la midriasis antes del desafío con reserpina (DE_{50}: 1.78 mg/kg s.c.; 1.55 mg/kg vía oral, -1 h; 0.89 mg/kg, vía oral, -4 h) y revertió la ptosis inducida por reserpina (DE_{50}: 1.03 mg/kg s.c.; 0.78 mg/kg vía oral, -1 h; 0.78 mg/kg, vía oral, -4 h), miosis (DE_{50}: 4.1 mg/kg s.c.; 9.4 mg/kg vía oral, -1 h; 9.4 mg/kg, vía oral, -4 h) y sedación (DE_{50}: 9.4 mg/kg s.c.; 7.1 mg/kg vía oral, -1 h; 14 mg/kg, vía oral, -4 h). Los efectos se ilustran en la Figura 3. El Co. No. 1 no afectó la respuesta al pellizco de la cola antes de la reserpina ni la respuesta al bloqueo del pellizco de la cola inducido por reserpina y no indujo rascado ni hiperemia después de la reserpina. Los NAM de mGlu2 de referencia RO-4995819 (40 mg/kg, vía oral), RO-4491533 (40 mg/kg, vía oral; 10 mg/kg, s.c.) y [CAS 579473-69-1] (40 mg/kg, s.c.) fueron desprovistos de estas interacciones con reserpina.

Sin ánimo de ceñirse a la teoría, el efecto observado puede ser mediado por un mecanismo diferente y adicional a la actividad de NAM de mGluR2.

Tabla 10 Reversión de ptosis inducida por reserpina (reserpina; 10 mg/kg; SC; -1h) en ratas Wiga.

Comp. N.º	Vía	Tiempo	DE_{50}
40	PO	60	0.32

Comp. N.º	Vía	Tiempo	DE_{50}
33	PO	60	0.5
26	PO	60	0.5
31	PO	60	0.79
1	PO	60	0.67
		240	0.89
	SC	60	1.01
2	PO	60	0.32
186	PO	60	3.15
200	PO	60	0.13
35	PO	60	> 10
41	PO	60	3.15
38	PO	60	5
36	PO	60	5
24	PO	60	≥ 10
34	PO	60	0.8
22	PO	60	0.13
79	PO	60	5
78	PO	60	≥ 10
82	PO	60	5
81	PO	60	5
80	PO	60	> 2.5
148	PO	60	1.99
83	PO	60	5
86	PO	60	≥ 10
187	PO	60	3.15
149	PO	60	1.99
84	PO	60	1.26
45	PO	60	1.26
150	PO	60	> 10
85	PO	60	1.99
190	PO	60	5
191	PO	60	3.15
44	PO	60	3.15

Comp. N.º	Vía	Tiempo	DE_{50}
194	PO	60	5
195	PO	60	1.25
161	PO	60	3.15
167	PO	60	0.1
147	PO	60	7.94
171	PO	60	5
172	PO	60	1.26
129	PO	60	≥ 10
125	PO	60	5
119	PO	60	> 2.5
116	PO	60	≥ 10
244	PO	60	7.94

5) Prueba de interacción con Ro-4-1284 en ratas

La capacidad relativa de Co. No. 1 de aumentar la abertura palpebral también se estudió en ratas desafiadas con otro agente de agotamiento de monoaminas, a saber, Ro-4-1284 (1.25 mg/kg, s.c.). También se midieron los efectos en su temperatura corporal inmediatamente antes de la inyección de Ro-4-1248. El puntaje de abertura palpebral acumulado (cada 5 min en un período de 1 h) se utilizó para la evaluación. La abertura palpebral acumulada media en animales testigo pretratados con disolvente (n = 70) fue de 18; puntajes > 25 ocurrieron en solo 1.4% de estos animales testigo y se adoptó como criterio de todo o nada para reversión inducida por fármacos de la ptosis palpebral inducida por Ro-4-1284. El Co. No. 1 aumentó la abertura palpebral hasta los puntajes > 25 (DE_{50}: 0.51 mg/kg, vía oral) sin afectar la temperatura corporal (> 10 mg/kg, vía oral).

6) Reversión de la reducción de la abertura palpebral inducida por LY-404039 en ratas desafiadas con apomorfina.

Ratas macho Wiga Wistar (Crl:WI; Charles River Germany; 220 ± 40 g) se alojaron bajo condiciones de laboratorio estándar (21 ± 2°C; 50-65% de humedad relativa; ciclo de luz-oscuridad fijado en 12 h; las luces se encienden a las 6.00 h) y se sometieron a ayuno durante la noche antes del comienzo de los experimentos (se les permitió el acceso a agua del grifo ad libitum). Durante el período de prueba, se alojaron en jaulas individuales. El Comité Ético local aprobó todos los estudios de acuerdo con la Declaración de Helsinki. La abertura palpebral se puntuó cada 5 min durante la primera hora después de la inyección de apomorfina (1.0 mg/kg, i.v.) en animales pretratados o no pretratados con LY-404039 (2.5 mg/kg, s.c.) 1 h antes de la inyección de apomorfina. Los animales fueron pretratados con el compuesto de prueba o disolvente a un intervalo predefinido antes del desafío con apomorfina. El sistema de puntaje era: (5) exoftalmia, (4) bien abierta, (3) abierta tres cuartos, (2) medio abierta, (1) abierta por un cuarto, (0) cerrada. Los puntajes para la abertura palpebral se acumularon en un período de observación de 60 min. Un puntaje de abertura palpebral acumulado > 26 se seleccionó para reversión inducida por fármacos de la reducción inducida por LY-404039 de abertura palpebral (ocurrencia en 3.2% de animales testigo pretratados con LY-404039 (n = 154) con respecto al 99.5% de las ratas testigo no pretratadas con LY-404039 (n = 6335)).

La Tabla 11a muestra el puntaje de abertura palpebral en animales testigo que recibieron apomorfina sola y en animales que recibieron apomorfina y LY-404039. En animales que recibieron solo apomorfina, la abertura palpebral media es 43, mientras que en animales que recibieron apomorfina y LY-404039, la abertura palpebral media es 17. En animales tratados con apomorfina sola, el puntaje de abertura palpebral es casi siempre (en el 95.5% de las ratas) mayor que 34, mientras que en animales tratados con la combinación (apomorfina+LY-404039) solo 3.2% de los animales mostraron abertura palpebral mayor que 26.

Tabla 11a. Puntaje de abertura palpebral en animales testigo.

Medición	**Apomorfina sola (n = 6335)**	**Apomorfina + LY-404039 (n = 154)**
Puntaje de abertura palpebral		
Puntaje medio:	43	17
Puntaje de ocurrencia > 26 (%):	99.5	3.2
Puntaje de ocurrencia > 34 (%):	95.9	0.0

Tabla 11b. Reversión de la reducción de abertura palpebral inducida por LY-404039 en ratas desafiadas con apomorfina.

Comp. N.º	**Vía**	**DE_{50}**
33	PO	>2.5
31	PO	≥10
1	PO	0.45
	SC	0.3
8	PO	5
15	PO	11.22
2	PO	0.50
5	PO	>10
45	PO	0.79
46	PO	0.32
44	PO	0.50
167	PO	>40
147	PO	1.26
172	SC	>40
140	PO	1.99

7) Reversión del agonismo de mGluR2 en cortes cerebrales de hipocampo

Introducción

Los registros de electrofosiología de potenciales postsinápticos de excitación de campo (fEPSP) en cortes cerebrales de hipocampo representan un modelo para evaluar la transmisión y plasticidad sináptica. El efecto del Co. No. 1 en la transmisión y plasticidad sináptica en sinapsis de giro dentado se investigó usando este modelo. Se seleccionó esta región debido a la expresión alta de mGluR 2 (Shigemoto et al., The Journal of Neuroscience, 1 de octubre de 1997, 17(19), 7503-7522).

Métodos

Los registros de fEPSP se realizaron a partir de cortes cerebrales de hipocampo usando un biochip de arreglo de múltiples electrodos (MEA) y electrodos de punta tridimensionales (3D), de acuerdo con un protocolo estándar. Estos registros se utilizaron para monitorear la transmisión sináptica mediada por glutamato (Figura 4).

Resultados

La superfusión de cortes cerebrales de hipocampo de rata con el agonista específico de mGlu2/3 LY-354740 (1 μM) deprimió el fEPSP un 50% dentro de los 15 min siguientes a la aplicación (Figura 5) y se asoció con un aumento de la relación de pulsos pareados (PPR), lo que indica un mecanismo presináptico. Quince min después de la aplicación de 10 μM de Co. No. 1 la depresión del fEPSP se había recuperado un 80%. Esto se asoció con una disminución del PPR, lo que indica un aumento en la liberación de neurotransmisores (Figura 5, n = 17 cortes de 4 ratas).

Posteriormente, se evaluaron los efectos del Co. No. 1 en la función sináptica usando protocolos de potenciación a largo plazo en el giro dentado (Goeldner et. al., Neuropharmacology 2013, 64, 337-346).

Se indujo la LTP de pequeña magnitud (110%) utilizando fEPSP mediado por glutamato: se aplicaron trenes de estimulación con ráfagas theta que se sabe que inducen la LTP en estas sinapsis particulares (Dinklo et al., J, Pharmacol. Exp. Ther. 2011, 336(2), 560-574). En presencia de 10 μM de Co. No. 1, la magnitud de LTP mejoró un 150% en comparación con el valor de referencia (p=0.005). También cabe señalar el hallazgo de que la potenciación post-theta (PTP) en presencia de 10 μM de Co. No. 1 fue considerablemente diferente al tratamiento con vehículo: 160% con respecto a 120% respectivamente (p=0.01) (Figura 6, 22 cortes de 4 ratas SD). Al final de los experimentos, la adición de 1mM de ácido quinurénico para bloquear la neurotransmisión glutamatérgica confirmó que la respuesta post-sináptica es mediada por la neurotransmisión de glutamato.

Análisis

LY-354740 estimula los receptores mGlu22/3 presinápticos para limitar la liberación de glutamato. Asimismo, los efectos de los agonistas y antagonistas de mGlur del Grupo II en modelos de cognición de roedores están totalmente ausentes en ratones con desactivación de mGluR2 (Higgins et al. Neuropharmacology, 2004, 46, 907-917). El Co. No. 1 revertió la depresión sináptica evocada por el agonista de mGlu2/3 LY-354740. Estos datos ilustran que el Co. No. 1 es capaz de restaurar la transmisión sináptica deprimida en cortes de hipocampo de rata *in vitro*. El aumento de la excitabilidad de la red, como resultado de la neurotransmisión de excitación mejorada, afectó el umbral de inducción de LTP. Por lo tanto, la LTP se indujo eficientemente por estimulación theta débil, pero solo cuando se aplicó previamente el Co. No. 1. Por lo tanto, el compuesto puede actuar como potenciador cognitivo por medio de una capacidad de elevar la resistencia sináptica en sinapsis glutamatérgicas y cebando el sistema para LTP mejorada.

Ejemplos de composición teóricos

"Principio activo", tal como se utiliza en estos ejemplos, se refiere a un compuesto final de Fórmula (I), a las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, los solvatos y las formas estereoquímicamente isoméricas y los tautómeros del mismo.

A continuación se describen ejemplos típicos de recetas para la formulación de la invención:

1. Comprimidos

Principio activo	5 a 50 mg
Difosfato de calcio	20 mg
Lactosa	30 mg
Talco	10 mg
Estearato de magnesio	5 mg
Almidón de papa	hasta 200 mg

En este ejemplo, el principio activo puede reemplazarse con la misma cantidad de cualquiera de los compuestos de acuerdo con la presente invención, en particular con la misma cantidad de cualquiera de los compuestos empleados como ejemplo.

2. Suspensión

Se prepara una suspensión acuosa para la administración oral de modo que cada mililitro contenga 1-5 mg de uno de los compuestos activos, 50 mg de carboximetilcelulosa de sodio, 1 mg de benzoato de sodio, 500 mg de sorbitol y agua hasta 1 mL.

3. Inyectable

Se prepara una composición parenteral agitando un 1.5% en peso de un principio activo de la invención en un 10% en volumen de propilenglicol en agua.

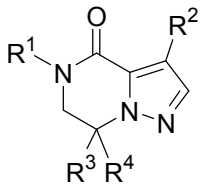
4. Pomada

Principio activo	5 a 1000 mg
Alcohol estearílico	3 g
Lanolina	5 g
Petróleo blanco	15 g
Agua	hasta 100 g

En este ejemplo, el principio activo puede reemplazarse con la misma cantidad de cualquiera de los compuestos de acuerdo con la presente invención, en particular con la misma cantidad de cualquiera de los compuestos empleados como ejemplo.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)

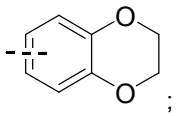


(I)

o una forma estereoisomérica del mismo,

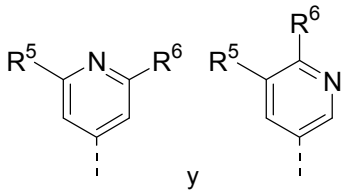
donde

R^1 es fenilo o 2-piridinilo, cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo de halo, alquiloC$_{1-4}$, mono- o poli-halo alquiloC$_{1-4}$, -O-alquiloC$_{1-4}$, -alquilC$_{1-4}$-O-alquiloC$_{1-4}$, mono- o poli-haloalquilC$_{1-4}$oxi, -alquilC$_{1-4}$-OH, alquilC$_{1-4}$tio, mono- o poli-haloalquilC$_{1-4}$tio, ciano, cicloalquiloC$_{3-7}$ opcionalmente sustituido por trifluorometilo y –SF_5; o es



;

R^2 se selecciona de



y

en donde R^5 y R^6 se seleccionan cada uno independientemente del grupo de hidrógeno, halo, ciano, alquiloC$_{1-4}$, -alquilC$_{1-4}$-OH, cicloalquiloC$_{3-7}$, mono- o poli-haloalquiloC$_{1-4}$, -alquilC$_{1-4}$-O-alquiloC$_{1-4}$, -O-alquiloC$_{1-4}$, mono- o poli-haloalquilC$_{1-4}$oxi, 1-acetilazetidin-3-ilo y NR'R";

en donde R' se selecciona de hidrógeno y alquiloC$_{1-4}$;

R" se selecciona de hidrógeno y alquiloC$_{1-4}$; o

R' y R" junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocíclico seleccionado del grupo de 1-azetidinilo, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 1-piperazinilo y 4-morfolinilo; en donde cada uno de los grupos heterocíclicos puede sustituirse opcionalmente por un sustituyente que se selecciona de halo, hidroxilo, alquiloC$_{1-4}$, mono- o poli-haloalquiloC$_{1-4}$ y –(CO) alquiloC$_{1-4}$;

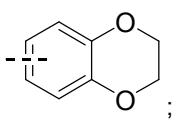
R^3 se selecciona de hidrógeno y alquiloC$_{1-4}$;

R^4 se selecciona del grupo de hidrógeno, alquiloC$_{1-4}$, mono- o poli-haloalquiloC$_{1-4}$, -alquilC$_{1-4}$-O-alquiloC$_{1-4}$ y -alquilC$_{1-4}$-OH;

o un N-óxido, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

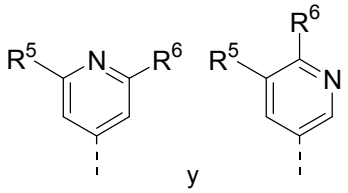
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una forma estereoisomérica del mismo, en donde

R^1 es fenilo o 2-piridinilo, cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo de halo, alquiloC$_{1-4}$, mono- o poli-haloalquiloC$_{1-4}$, -O-alquiloC$_{1-4}$, -alquilC$_{1-4}$-O-alquiloC$_{1-4}$, mono- o poli-haloalquilC$_{1-4}$oxi, -alquilC$_{1-4}$-OH, mono- o poli-haloalquilC$_{1-4}$tio, ciano y –SF_5; o es



;

R^2 se selecciona de



y

en donde R^5 y R^6 se seleccionan cada uno independientemente del grupo de hidrógeno, halo, ciano, alquiloC_{1-4}, -alquilC_{1-4}-OH, cicloalquiloC_{3-7}, mono- o poli-haloalquiloC_{1-4}, -alquilC_{1-4}-O-alquiloC_{1-4}, -O-alquiloC_{1-4}, mono- o poli-haloalquilC_{1-4}oxi y NR'R";

en donde R' se selecciona de hidrógeno y alquiloC_{1-4};

R" se selecciona de hidrógeno y alquiloC_{1-4}; o

R' y R" junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocíclico seleccionado del grupo de 1-azetidinilo, 1-pirrolidinilo y 1-piperidinilo; en donde cada uno de los grupos heterocíclicos puede sustituirse opcionalmente por un sustituyente halo;

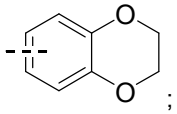
R^3 se selecciona de hidrógeno y alquiloC_{1-4};

R^4 se selecciona del grupo de hidrógeno, alquiloC_{1-4}, mono- o poli-haloalquiloC_{1-4}, -alquilC_{1-4}-O-alquiloC_{1-4} y -alquilC_{1-4}-OH;

o un N-óxido, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

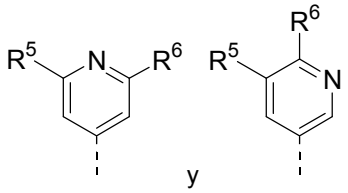
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, o una forma estereoisomérica del mismo, en donde

R^1 es fenilo, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo de halo, alquiloC_{1-4}, mono- o poli-haloalquiloC_{1-4}, -O-alquiloC_{1-4}, mono- o poli-haloalquilC_{1-4}oxi, ciano y $-SF_5$; o es



;

R^2 se selecciona de



y

en donde R^5 y R^6 se seleccionan cada uno independientemente del grupo de hidrógeno, alquiloC_{1-4}, mono- o poli-haloalquiloC_{1-4}, -alquilC_{1-4}-O-alquiloC_{1-4}, -O-alquiloC_{1-4} y NR'R";

en donde R' se selecciona de hidrógeno y alquiloC_{1-4};

R" se selecciona de hidrógeno y alquiloC_{1-4};

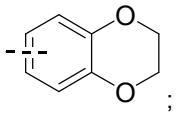
R^3 se selecciona de hidrógeno y alquiloC_{1-4};

R^4 se selecciona del grupo de hidrógeno, alquiloC_{1-4}, mono- o poli-haloalquiloC_{1-4}, -alquilC_{1-4}-O-alquiloC_{1-4} y -alquilC_{1-4}-OH;

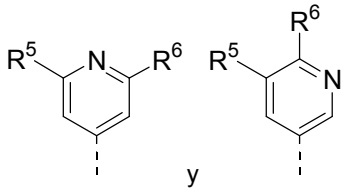
o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

4. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una forma estereoisomérica del mismo, en donde

R^1 es fenilo, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo de halo, alquiloC_{1-4}, mono- o poli-haloalquiloC_{1-4}, -O-alquiloC_{1-4}, mono- o poli-haloalquilC_{1-4}oxi, ciano y $-SF_5$; o es



R^2 se selecciona de



en donde R^5 y R^6 se seleccionan cada uno independientemente del grupo de hidrógeno, alquiloC_{1-4}, -alquilC_{1-4}-O-alquiloC_{1-4}, -O-alquiloC_{1-4} y NR'R";

en donde R' es hidrógeno;

R" es hidrógeno;

R^3 se selecciona de hidrógeno y alquiloC_{1-4};

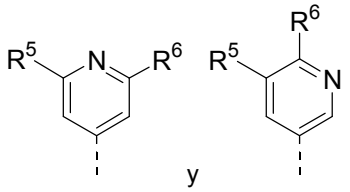
R^4 se selecciona del grupo de hidrógeno y alquiloC_{1-4};

o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

5. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una forma estereoisomérica del mismo, en donde

R^1 es fenilo, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo de halo, alquiloC_{1-4}, poli-haloalquiloC_{1-4} y $–SF_5$;

R^2 se selecciona de



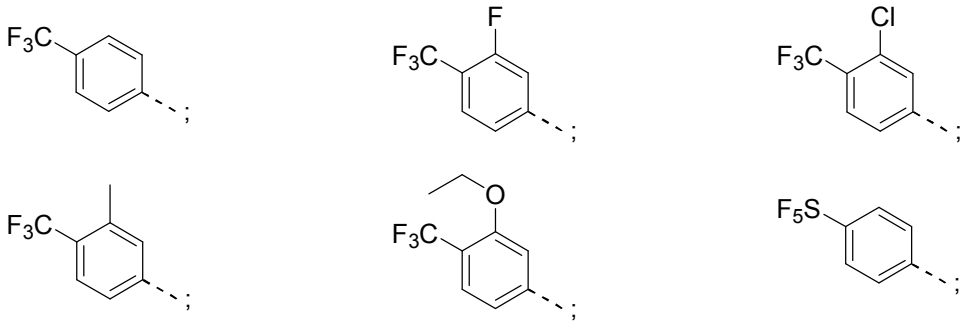
en donde R^5 y R^6 se seleccionan cada uno independientemente del grupo de hidrógeno, alquiloC_{1-4} y -O-alquiloC_{1-4};

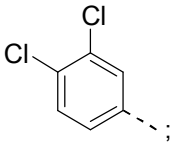
R^3 se selecciona de hidrógeno y alquiloC_{1-4};

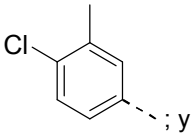
R^4 es hidrógeno;

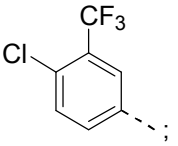
o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una forma estereoisomérica del mismo, en donde R^1 se selecciona del grupo de




;


; y


;

y el resto de variables son tal como se definen en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.

7. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7 para su uso como un medicamento.

9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7 para su uso en el tratamiento o la prevención de afecciones o enfermedades del sistema nervioso central que se seleccionan de trastornos del humor; delirio, demencia, trastornos amnésicos y otros trastornos cognitivos; trastornos usualmente diagnosticados por primera vez en la primera infancia, niñez o adolescencia; trastornos relacionados con sustancias; esquizofrenia y otros trastornos psicóticos; trastornos somatoformes; y trastorno del sueño hipersómnico.

10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7 para su uso en el tratamiento o la prevención de trastornos o afecciones del sistema nervioso central que se seleccionan de trastornos depresivos; trastornos neurocognitivos; trastornos del neurodesarrollo; trastornos adictivos y relacionados con sustancias; trastornos del espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos; trastornos de síntomas somáticos y relacionados; y trastorno de hipersomnolencia.

11. El compuesto o la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 9 o 10, en donde las afecciones o enfermedades del sistema nervioso central se seleccionan de demencia o trastorno neurocognitivo, trastorno depresivo mayor, depresión, depresión resistente al tratamiento, trastorno de hiperactividad/déficit atencional y esquizofrenia.

12. Un proceso para preparar la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7 que se caracteriza por que un portador farmacéuticamente aceptable se mezcla bien con una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

13. Un producto que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y un agente farmacéutico adicional como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento o la prevención de afecciones o enfermedades del sistema nervioso central que se seleccionan de trastornos del humor; delirio, demencia, trastornos amnésicos y otros trastornos cognitivos; trastornos usualmente diagnosticados por primera vez en la primera infancia, niñez o adolescencia; trastornos relacionados con sustancias; esquizofrenia y otros trastornos psicóticos; trastornos somatoformes; y trastorno del sueño hipersómnico.

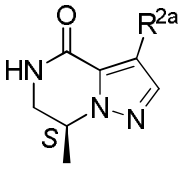
14. Un producto que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y un agente farmacéutico adicional como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento o la prevención de afecciones o enfermedades del sistema nervioso central que se seleccionan de trastornos depresivos; trastornos neurocognitivos; trastornos del neurodesarrollo; trastornos adictivos y relacionados con sustancias; trastornos del espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos; trastornos de síntomas somáticos y relacionados; y trastorno de hipersomnolencia.

15. Un compuesto de Fórmula (V)

(V)

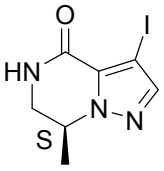
en donde R^{2a} es halo y R^3 y R^4 son tal como se definen en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 15 que tiene la Fórmula (V')

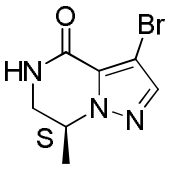


(V').

17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 15 o 16 que tiene la Fórmula (I-13) o (I-13a)



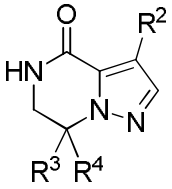
(I-13)



(I-13a),

o una sal del mismo.

18. Un compuesto de Fórmula (II)

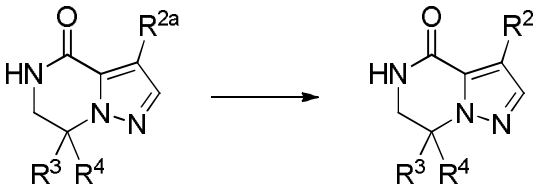


(II)

en donde R^2, R^3 y R^4 son tal como se definen en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

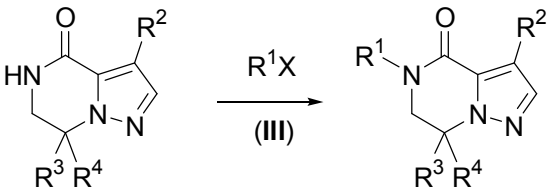
19. Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 que comprende los pasos a) y b)

a) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (V), en donde R^{2a} es halo, con una especie de boro adecuada, en presencia de un catalizador de paladio y una base y disolvente adecuados, para formar un compuesto de Fórmula (II)



(**V**) (**II**)

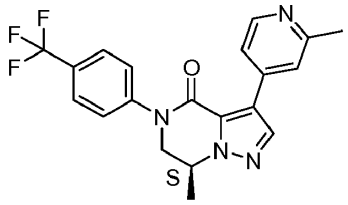
b) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (II) obtenido en el paso a) con un compuesto de Fórmula (III) en donde X es halo, en presencia de un agente de acoplamiento adecuado o un catalizador y ligando, en presencia de una base en un disolvente adecuado



(**II**) (**III**) (**I**)

.

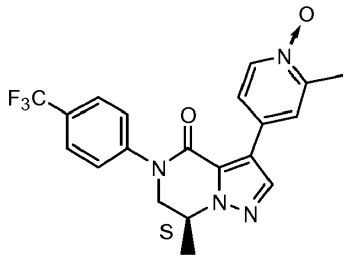
20. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el compuesto es



o un N-óxido, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

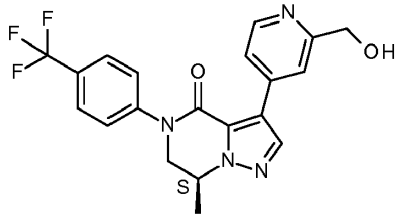
21. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 20, en donde el compuesto es la base libre, la sal clorhidrato, la sal sulfato, la sal metanosulfonato o la sal maleato.

22. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 20, en donde el compuesto es



o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

23. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el compuesto es



o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

Fig. 1

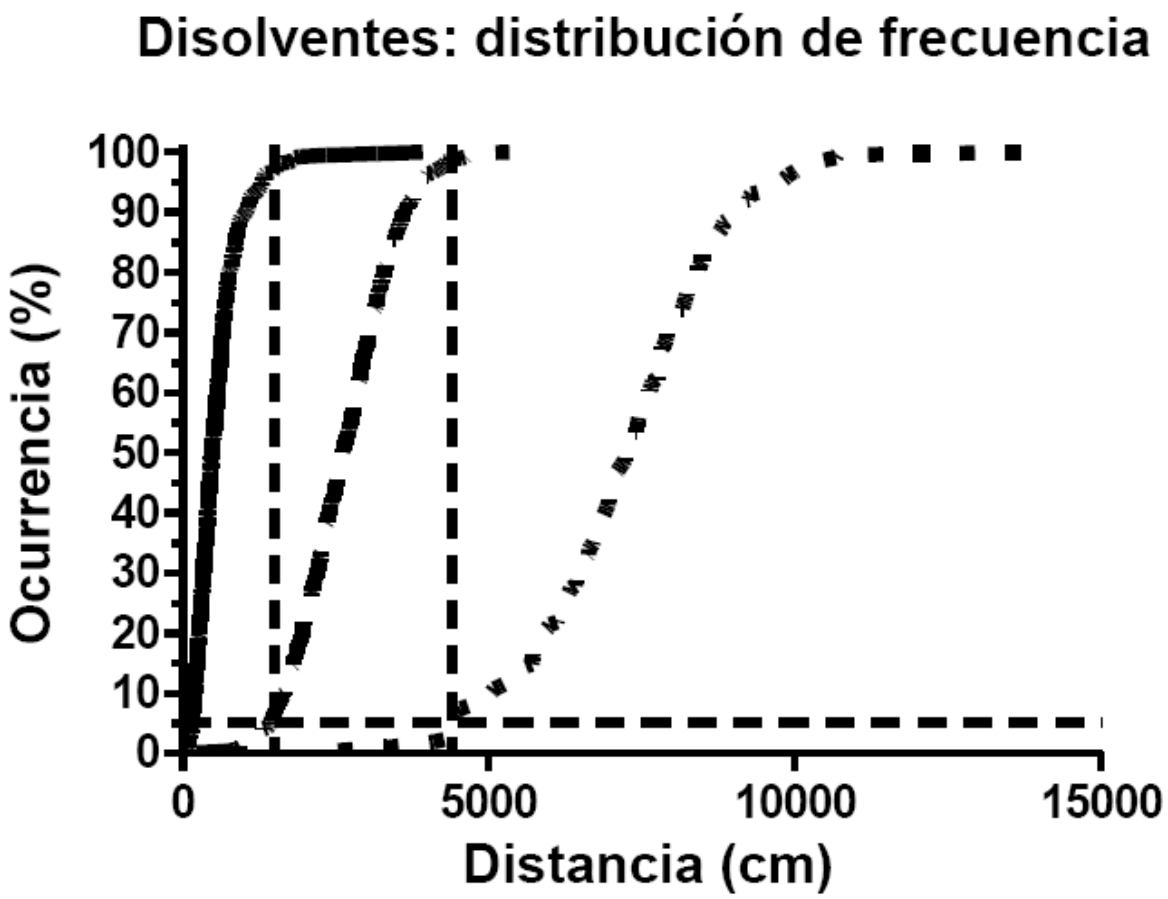

Disolventes: distribución de frecuencia
Ocurrencia (%)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
5000
10000
15000
Distancia (cm)

Fig. 2

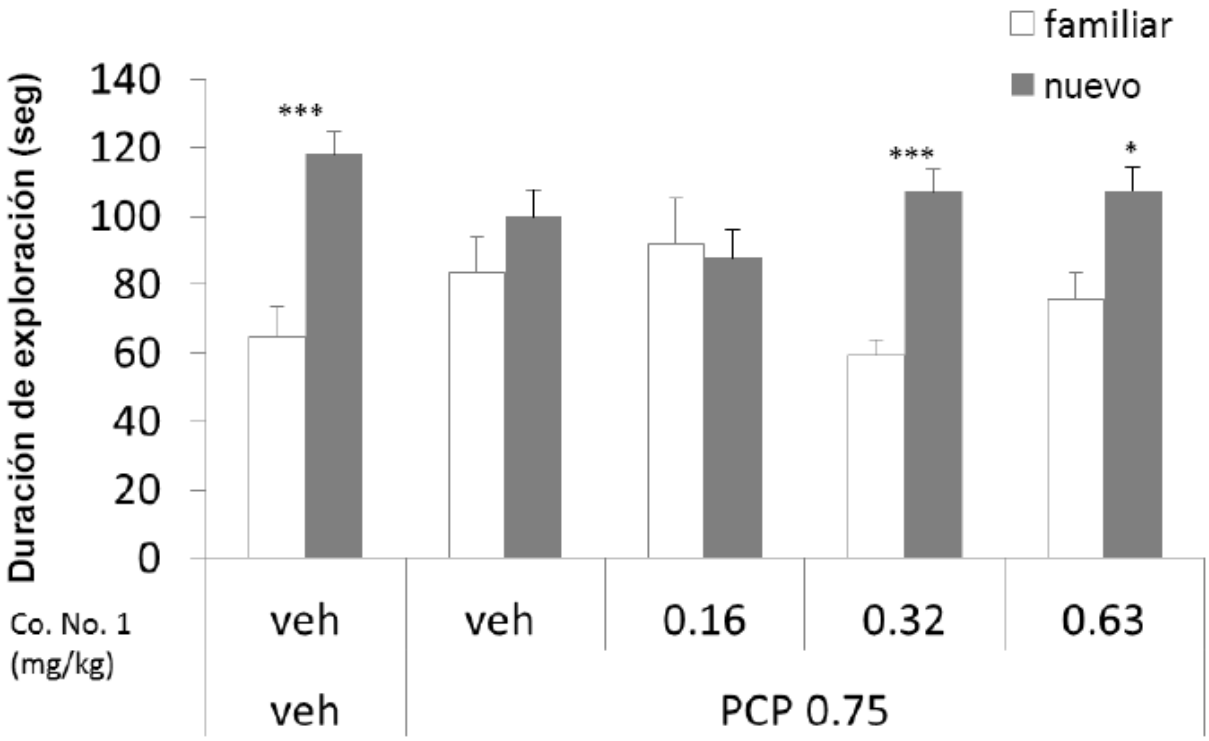

familiar
nuevo
Duración de exploración (seg)
140
120
100
80
60
40
20
0
***
***
*
Co. No. 1 (mg/kg)
veh
veh
0.16
0.32
0.63
veh
PCP 0.75

Fig. 3a

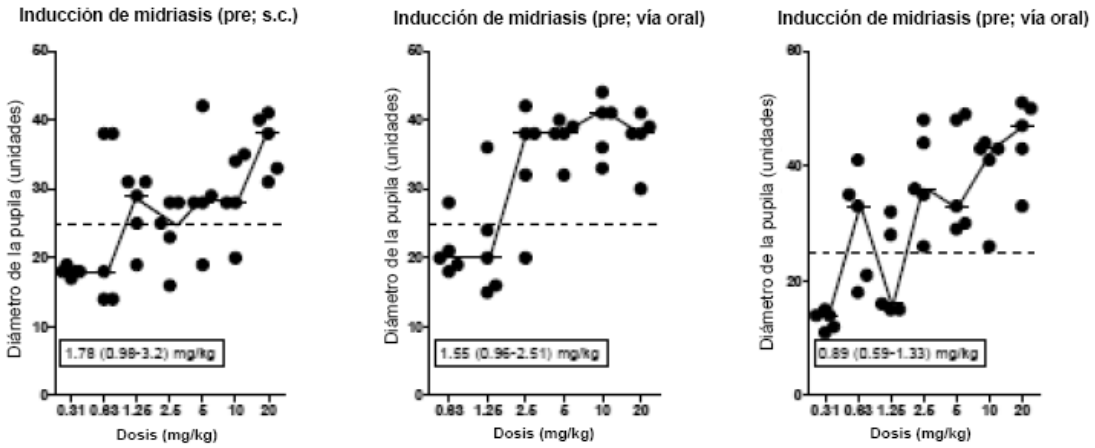


Fig. 3b

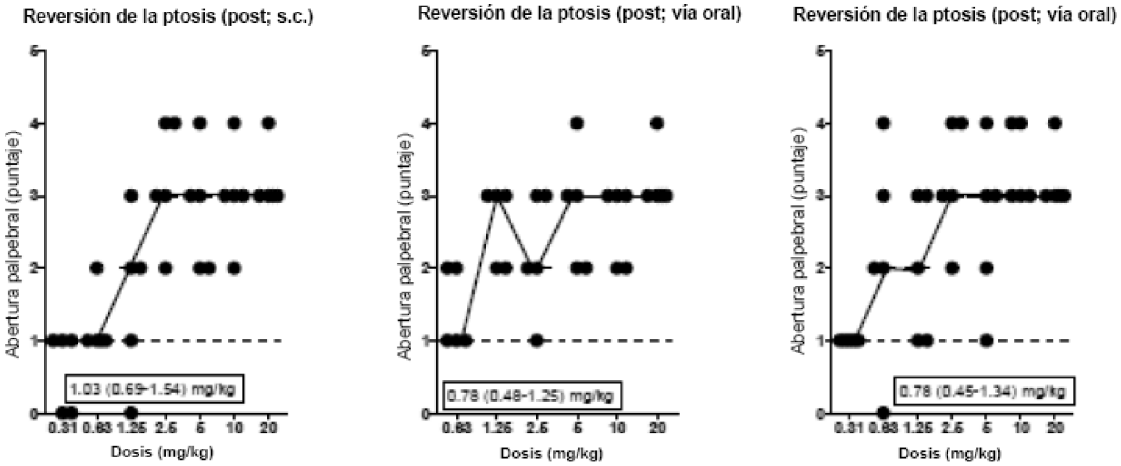


Fig. 3c

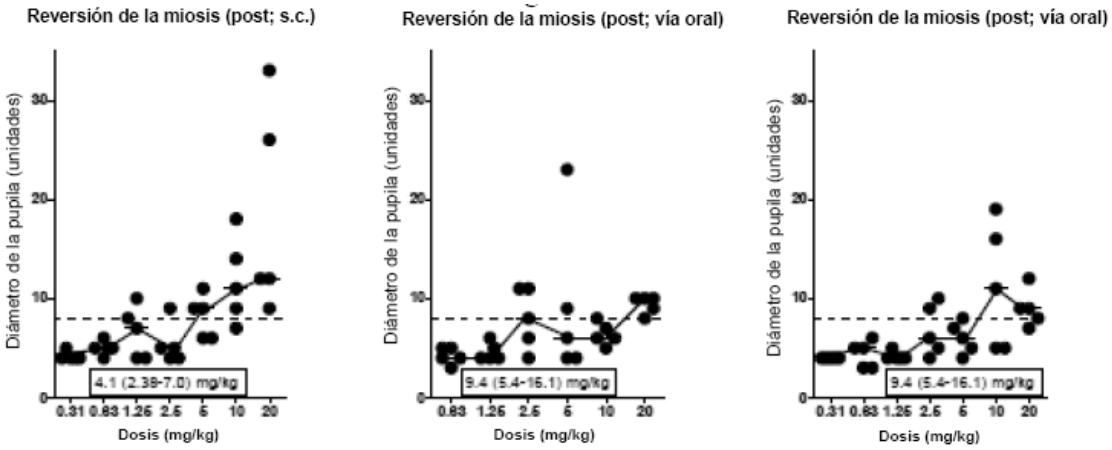


Fig. 3d

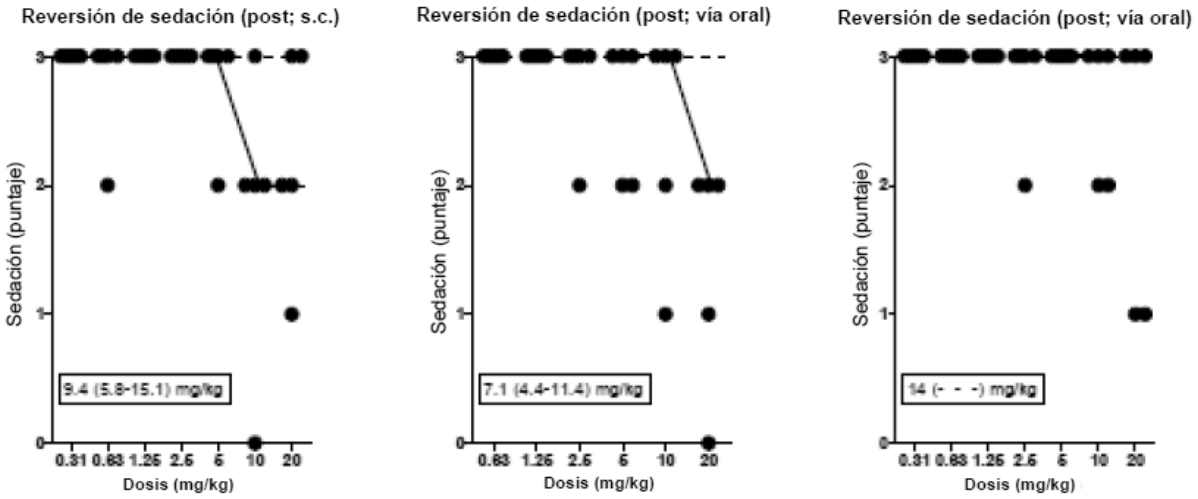

Reversión de sedación (post; s.c.)
Sedación (puntaje)
Dosis (mg/kg)
9.4 (5.8-15.1) mg/kg
Reversión de sedación (post; vía oral)
Sedación (puntaje)
Dosis (mg/kg)
7.1 (4.4-11.4) mg/kg
Reversión de sedación (post; vía oral)
Sedación (puntaje)
Dosis (mg/kg)
14 (- - -) mg/kg

Fig. 4a

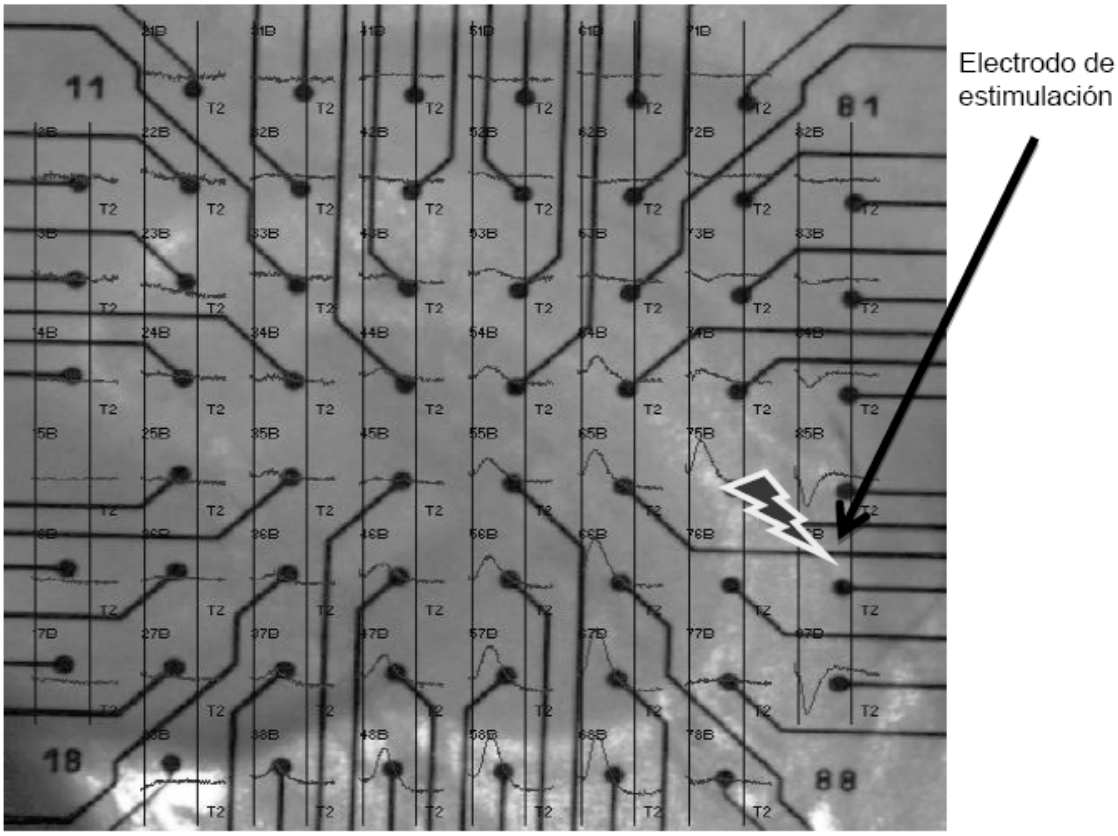

Electrodo de estimulación
11
81
18
88

Fig. 4b

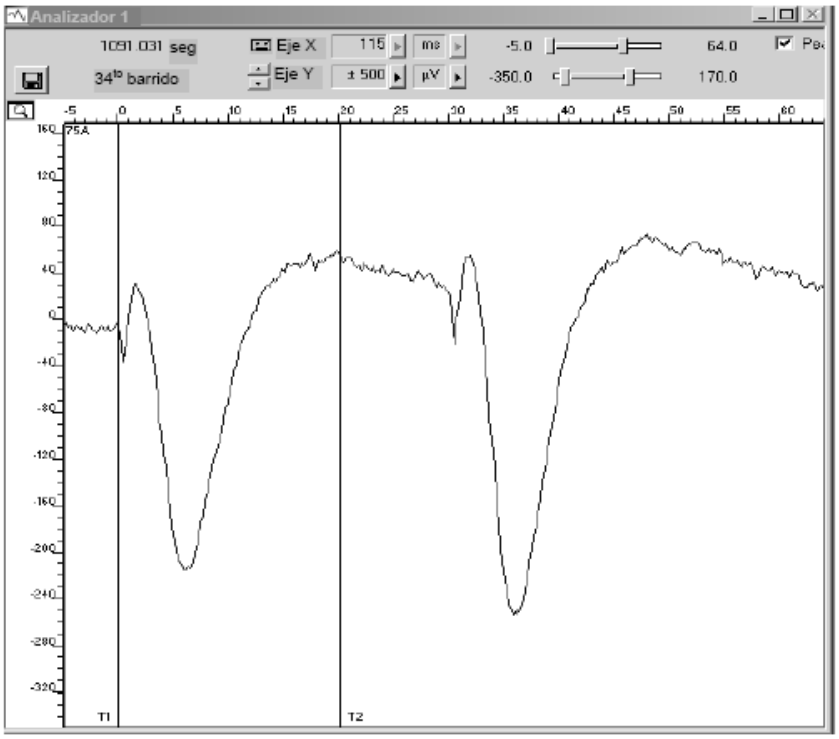

Analizador 1
1091 031 seg
Eje X
115
ms
-5.0
64.0
34[10] barrido
Eje Y
± 500
µV
-350.0
170.0
T1
T2

Fig. 5a

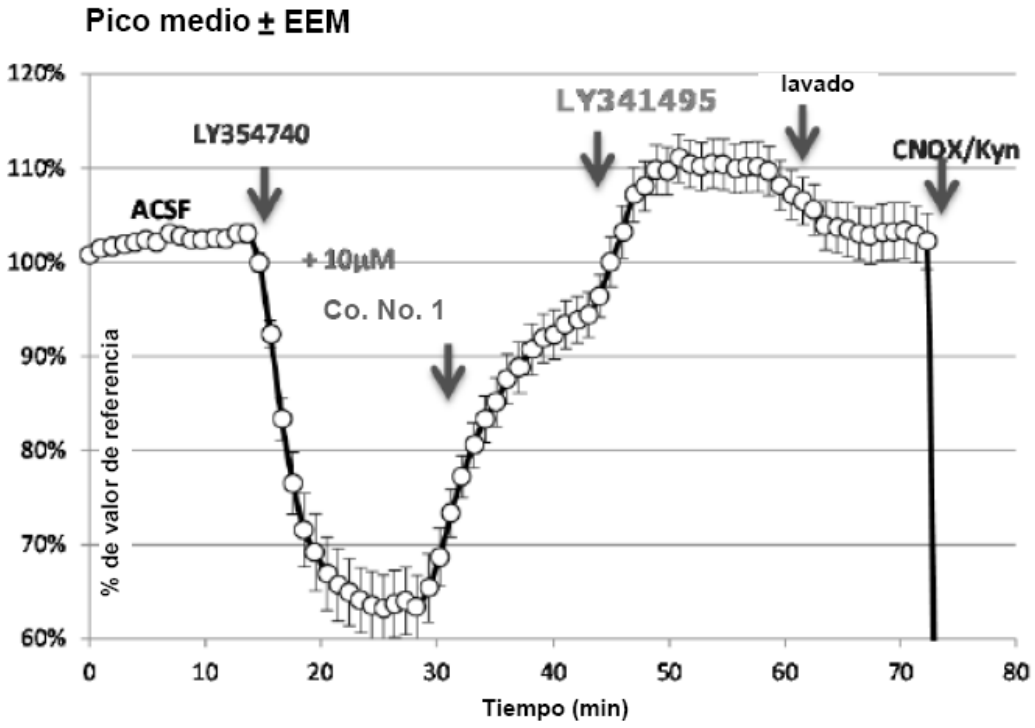

Pico medio ± EEM
120%
110%
100%
90%
80%
70%
60%
LY354740
LY341495
lavado
CNQX/Kyn
ACSF
+ 10µM
Co. No. 1
% de valor de referencia
0
10
20
30
40
50
60
70
80
Tiempo (min)

Fig. 5b

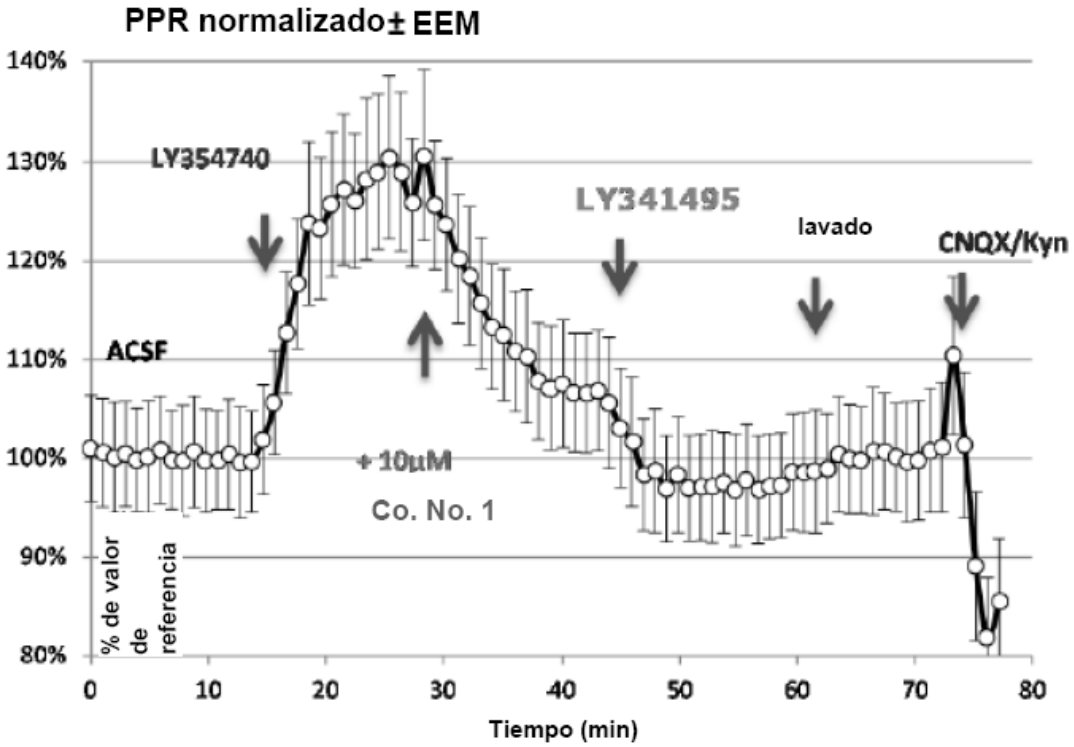

PPR normalizado ± EEM
140%
130%
120%
110%
100%
90%
80%
LY354740
LY341495
lavado
CNQX/Kyn
ACSF
+ 10µM
Co. No. 1
% de valor de referencia
0
10
20
30
40
50
60
70
80
Tiempo (min)

Fig. 6a

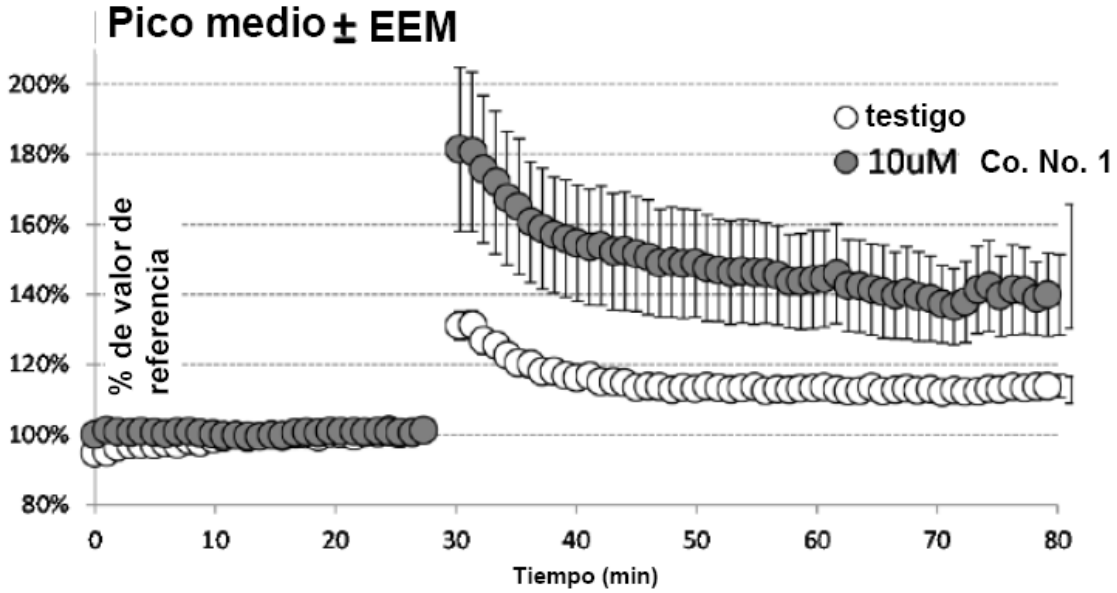
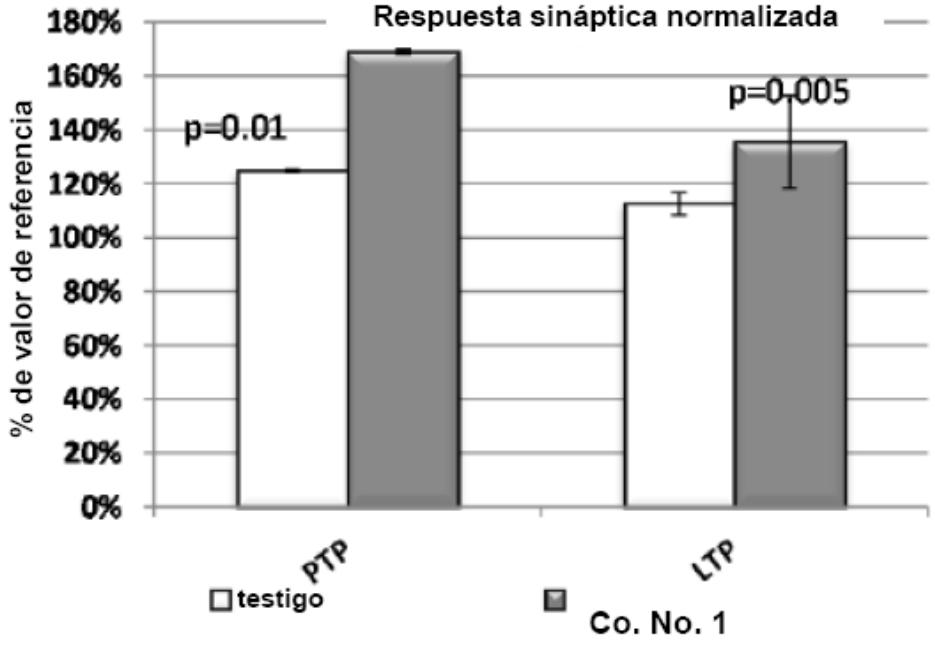

Pico medio ± EEM
200%
180%
160%
140%
120%
100%
80%
% de valor de referencia
testigo
10uM Co. No. 1
0
10
20
30
40
50
60
70
80
Tiempo (min)

Fig. 6b


Respuesta sináptica normalizada
180%
160%
140%
120%
100%
80%
60%
40%
20%
0%
% de valor de referencia
p=0.01
p=0.005
PTP
LTP
testigo
Co. No. 1